



(19) REPUBLIKA HRVATSKA  
DRŽAVNI ZAVOD ZA  
INTELEKTUALNO VLASNIŠTVO



(10) Identifikator  
dokumenta:

HR P20050512 A2

HR P20050512 A2

## (12) PRIJAVA PATENTA

(51) MKP:

C07D 241/26 (2006.01)  
A61P 3/10 (2006.01)  
A61K 31/50 (2006.01)  
C07D 213/78 (2006.01)  
C07D 241/20 (2006.01)  
C07D 213/76 (2006.01)  
C07D 213/75 (2006.01)  
C07D 413/04 (2006.01)  
C07D 417/06 (2006.01)  
C07D 403/06 (2006.01)  
C07D 405/04 (2006.01)  
C07D 405/06 (2006.01)  
C07D 403/04 (2006.01)  
C07D 409/04 (2006.01)  
A61K 31/501 (2006.01)  
A61K 31/44 (2006.01)  
A61K 31/4436 (2006.01)

(21) Broj prijave u HR:

P20050512A

(22) Datum podnošenja prijave patenta u HR: 07.06.2005.

(43) Datum objave prijave patenta u HR: 30.06.2006.

(86) Broj međunarodne prijave: PCT/EP03/014055

Datum podnošenja međunarodne prijave 11.12.2003.

(87) Broj međunarodne objave: WO 04/052869

Datum međunarodne objave 24.06.2004.

(31) Broj prve prijave: 60/432,806  
60/524,531

(32) Datum podnošenja prve prijave: 12.12.2002.  
24.11.2003.

(33) Država ili organizacija podnošenja prve prijave: US  
US

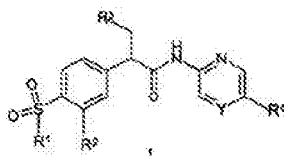
(71) Podnositelj prijave:

(72) Izumitelji:

F. Hoffmann - La Roche AG, 124 Grenzacherstrasse, 4070 Basle, CH  
Chen Shaoqing, 52 Whitehead Road, Bridgewater, 08807 NJ, US  
Wendy Lea Corbett, 1012 Stanton-Lebanon Road, Lebanon, 08833 NJ,  
US  
Kevin, Richard Guertin, 14 Wedgewood Drive, Apt. 20, Verona, 07044 NJ,  
US  
Nancy-Ellen Haynes, 508 Linden Place, Cranford, 07016 NJ, US  
Robert, Francis Kester, 162 Forest Hill Road, West Orange, 07052 NJ, US  
Francis A. Mennona, 380 Bloomfield Avenue, Nutley, 07110 NJ, US  
Steven Gregory Mischke, 118 Beechwood Road, Florham Park, 07932 NJ,  
US  
Yimin Qian, 81 Agawam Drive, Wayne, 07470 NJ, US  
Remakanth Sarabu, 3 Candlewick Drive, Towaco, 07082 NJ, US  
Nathan Robert Scott, 14 Pitcairn Road, Livingston, 07039 NJ, US  
Kshitij Chhabilbhai Thakkar, 134 Passaic Avenue, Apt. A-13, Nutley,  
07110 NJ, US  
(74) Punomoćnik: CPZ - CENTAR ZA PATENTE d.d., ZAGREB, HR

(54) Naziv izuma: 5-SUPSTITUIRANI-PIRAZINSKI ILI PIRIDINSKI AKTIVATORI GLUKOKINAZE

(57) Sažetak:



Ovaj izum donosi spoj u skladu s formulom (I), pri čemu su oznake supstuenata dane u specifikaciji. Također su dani farmaceutski pripravci koji uključuju spoj u skladu s formulom (I), pri čemu su spomenuti spojevi aktivatori glukokinaze koji su korisni u liječenju dijabetesa tipa II.

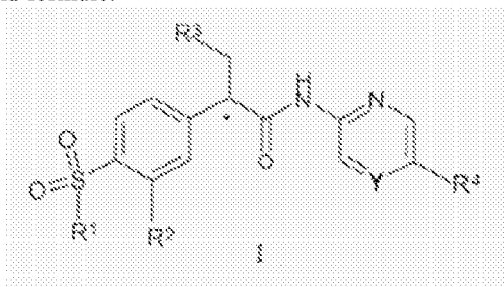
HR P20050512 A2

## OPIS IZUMA

Glukokinaza (GK) jedna je od četiri heksokinaze koje se nalaze u sisavaca [Colowick, S.P. u *The Enzymes*, sv. 9 (P. Boyer, ed) Academic Press, New York, NY, stranice 1-48, 1973]. Heksokinaze kataliziraju prvi korak u metabolizmu glukoze, tj. pretvaranje glukoze u glukoza-6-fosfat. Glukokinaza ima ograničenu staničnu razdiobu, uglavnom se nalazi u  $\beta$ -stanicama pankreasa i parenhimskim stanicama jetre. Dodatno, GK je enzim koji kontrolira brzinu metabolizma glukoze u ta dva stanična tipa za koje je poznato da imaju presudne uloge u homeostazi glukoze u cijelom tijelu [Chipkin, S.R., Kelly, K.L., i Ruderman, N.B. u *Joslin's Diabetes* (C.R. Khan i G.C. Wier, eds.), Lea i Febiger, Philadelphia, PA, stranice 97-115, 1994]. Koncentracija glukoze pri kojoj GK pokazuje polumaksimalnu aktivnost približno je 8 mM. Ostale tri heksokinaze zasićene su glukozom pri mnogo manjim koncentracijama (<1 mM). Stoga, protok glukoze kroz ciklus GK raste kako se koncentracija glukoze u krvi povećava od razine izgladnelosti (5 mM) do postprandijalne ( $\approx$ 10-15 mM) nakon obroka koji sadrži ugljikohidrate [Printz, R.G., Magnuson, M.A., and Granner, D.K. u *Ann. Rev. Nutrition* Vol.13 (R.E.Olson, D.M.Bier, i D.B.McCormick, eds.), Annual Review, Inc., Palo Alto, CA, stranice 463-496, 1993]. Ta otkrića pridonijela su, prije više od jednog desetljeća, hipotezi da GK djeluje kao senzor glukoze u  $\beta$ -stanicama i hepatocitima (Meglasson, M.D. i Matschinsky, F.M. *Amer. J. Physiol.* **246**, E1-E13,1984). Posljednjih godina, proučavanja transgenskih životinja potvrdila su da GK doista igra presudnu ulogu u homeostazi glukoze u cijelom tijelu. Životinje kod kojih nema GK ugibaju za nekoliko dana poslije rođenja od teškog dijabetesa, dok životinje s pretjerano izraženom GK imaju poboljšanu podnošljivost glukoze (Grupe, A., Hultgren, B., Ryan, A. et al., *Cell* **83**, 69-78, 1995; Ferrie, T., Riu,E., Bosch,F. et al., *FASEB J.*, **10**, 1213-1218, 1996). Povećanje izloženosti glukozi povezano je kroz GK u  $\beta$ -stanicama s povećanim lučenjem inzulina, a u hepatocitima s povećanim pohranjivanjem glikogena te možda i smanjenom produkcijom glukoze.

Izum da je nastup šećerne bolesti zrele dobi kod mladih tipa II (MODY-2) uzrokovan gubitkom funkcijskih mutacija u GK genu ukazuje da GK također djeluje kao senzor glukoze u ljudi (Liang, Y., Kesavan, P., Wang, L. et al., *Biochem. J.* **309**, 167-173, 1995). Dodatni dokaz koji potkrijepljuje važnu ulogu GK u regulaciji metabolizma glukoze u ljudi dobiven je određivanjem pacijenata u kojima se nalazi mutantni oblik GK zajedno s pojačanom enzimatskom aktivnosti. Ti pacijenti imaju hipoglikemiju natašte povezanu s neodgovarajuće povišenom razinom inzulina u plazmi (Glaser, B., Kesavan, P., Heyman, M. et al., *New England J. Med.* **338**, 226-230, 1998). Dok mutacije GK gena nisu pronađene u većine pacijenata s dijabetesom tipa II, spojevi koji aktiviraju GK i, pri tom, povećavaju osjetljivost GK sistema senzora, i dalje će biti korisni u liječenju hipoglikemije u svim dijabetesima tipa II. Aktivatori glukokinaze povećat će fluks metabolizma glukoze u  $\beta$ -stanicama i hepatocitima, koje će se vezati kako bi se povećalo izlučivanje inzulina. Takva sredstva bila bi korisna za liječenje dijabetesa tipa II.

Izum donosi spoj koji uključuje amid formule:



35

pri čemu je

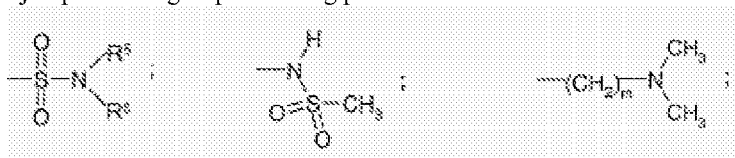
R<sup>1</sup> niži alkil koji ima od 1 do 5 ugljikovih atoma;

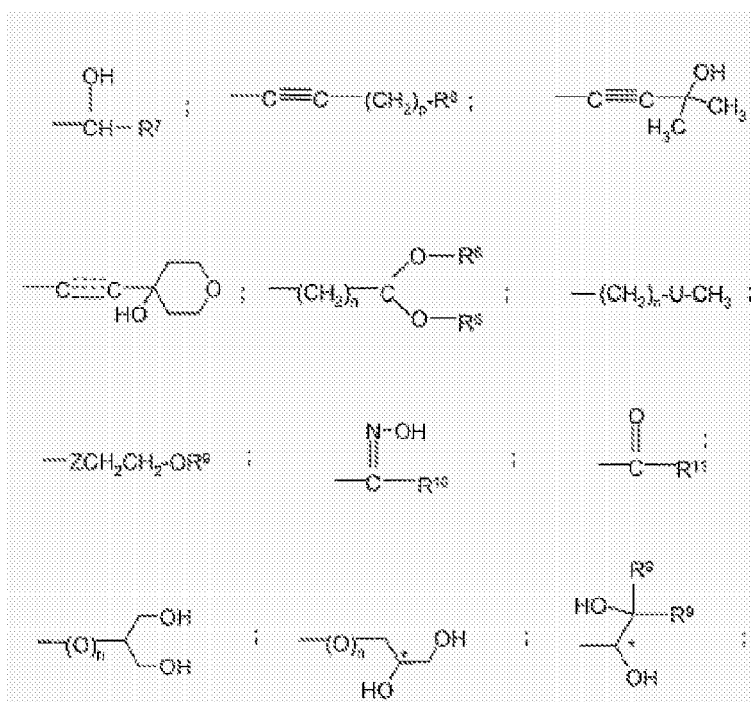
R<sup>2</sup> je vodik, halo, nitro, cijano, metil, trifluorometil, hidroksi, ili metoksi;

R<sup>3</sup> je cikloalkil koji ima od 4 do 6 ugljika;

40 Y je nezavisno izabran iz skupine CH i N kako bi se oblikovao redom piridinski ili pirazinski prsten;

R<sup>4</sup> je supstituent na poziciji 5 piridinskog ili pirazinskog prstena izabran između





5  $-(\text{CH}_2)_n-\text{Q}$ , pri čemu je Q 5-eročlani zasićeni, supstituirani, heterociklički prsten povezan s ugljikovim atomom iz prstena, spomenuti heterociklički prsten sadrži dva heteroatoma izabrana između dušika, sumpora i kisika, i supstituiran na svakom od dva ugljika iz prstena s okso skupinom, i moguće supstituiran na povezujućem ugljiku iz prstena sa supstituentom koji je metil ili amino;

10  $-(\text{CH}_2)_n-\text{V}$ , pri čemu je V nesupstituirani ili mono-supstituirani petero- ili šesteročlani zasićeni ili nezasićeni heterociklički prsten povezan s ugljikom iz prstena, koji spomenuti heterociklički prsten sadrži od jednog do tri heteroatoma izabrana između sumpora, kisika ili dušika; spomenuti monosupstituirani heterociklički prsten je heterociklički prsten koji je monosupstituiran sa supstituentom izabranim iz skupine koju čine cijano, halo, nitro, amino, metil, metoksi i hidroksi;

15 ili devetero- ili deseteročlani biciklički heterociklički prsten povezan s ugljikovim atomom iz prstena, spomenuti biciklički heterociklički prsten sadrži jedan heteroatom izabran iz skupine koju čine kisik, dušik ili sumpor;

20 ili nesupstituirani ili mono-supstituirani šesteročlani arilni prsten povezan s ugljikovim atomom iz prstena, spomenuti monosupstituirani arilni prsten je monosupstituiran na poziciji na ugljikovom atomu iz prstena koji nije spomenuti povezujući ugljikov atom sa supstituentom izabranim iz skupine koju čine cijano, halo, nitro, amino, metil, metoksi, i hidroksi;

$R^5$  je vodik ili niži alkil;

$R^6$  je niži alkil;

25  $R^7$  je niži alkil, cijano, ili  $-\text{C}(=\text{O})\text{NH}_2$ ;

$R^8$  je hidroksi, metoksi, ili dimetilamin;

$R^9$  je vodik ili metil;

$R^{10}$  je niži alkil, cijano, ili  $-\text{NH}_2$ ;

$R^{11}$  je vodik, niži alkil, ili  $\text{NHOH}$ ;

$m$  iznosi 0, 1, 2, ili 3;

30  $n$  je 0 ili 1;

$p$  je 1 ili 2;

U je S, SO, ili  $\text{SO}_2$ ;

Z je O, S, ili NH;

--- označava moguću vezu;

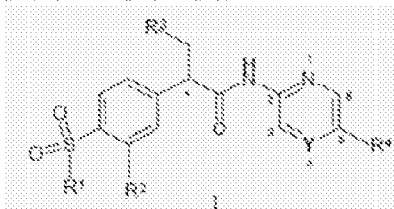
35 \* označava asimetrični ugljikov atom;

ili njegovu farmaceutski prihvatljivu sol.

Pronadeno je da spojevi formule I aktiviraju glukokinazu *in vitro*. Aktivatori glukokinaze korisni su za povećanje izlučivanja inzulina u liječenju dijabetesa tipa II.

- 5 Predloženi izum također se odnosi na farmaceutski pripravak koji sadrži spoj formule I ili njegovu farmaceutski prihvatljivu sol, farmaceutski prihvatljiv prijenosnik i/ili pomoćno sredstvo. Nadalje, predloženi izum odnosi se na primjenu takvih spojeva kao terapijski aktivnih tvari kao i na njihovu uporabu za pripremljanje lijekova za liječenje ili profilaksu dijabetesa tipa II. Predloženi izum dalje se odnosi na procese pripremljanja spojeva formule I. Dodatno, predloženi izum odnosi se na postupak terapijskog liječenja dijabetesa tipa II, koji postupak obuhvaća davanje spoja formule I čovjeku ili životinji.

Detaljnije, ovaj izum donosi spoj koji obuhvaća amid formule:



10

pri čemu je

$R^1$  niži alkil koji ima od 1 do 5 ugljikovih atoma;

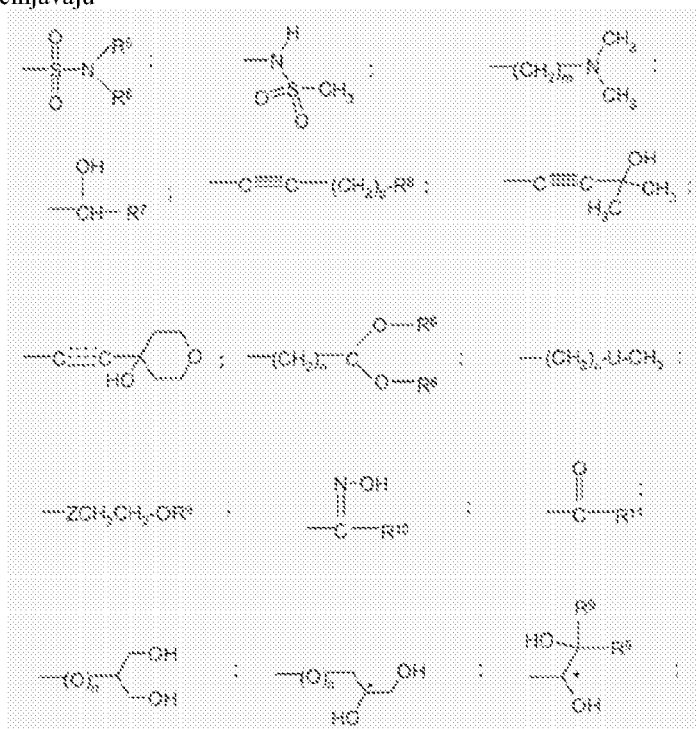
$R^2$  je vodik, halo, nitro, cijano, metil, trifluorometil, hidroksi, ili metoksi;

$R^3$  je cikloalkil koji ima od 4 do 6 ugljika;

15

Y je nezavisno izabran iz skupine CH i N kako bi se oblikovao redom piridinski ili pirazinski prsten;

$R^4$  je supstituent na poziciji 5 piridinskog ili pirazinskog prstena (pozicija N u prstenu je 1 i pozicija Y u prstenu je 4) izabran iz skupine koju sačinjavaju



- 20  $-(CH_2)_n-Q$ , pri čemu je Q 5-eročlani zasićeni, supstituirani, heterociklički prsten povezan s ugljikovim atomom iz prstena, spomenuti heterociklički prsten sadrži dva heteroatoma izabrana između dušika, sumpora i kisika, i supstituiran na svakom od dva ugljika iz prstena s okso skupinom, i moguće supstituiran na povezujućem ugljiku iz prstena sa supstituentom koji je metil ili amino;

- 25  $-(CH_2)_n-V$ , pri čemu je V nesupstituirani ili mono-supstituirani petero- ili šesteročlani zasićeni ili nezasićeni heterociklički prsten povezan s ugljikom iz prstena, koji spomenuti heterociklički prsten sadrži od jednog do tri heteroatoma izabrana između sumpora, kisika ili dušika; spomenuti monosupstituirani heterociklički prsten je heterociklički prsten koji je monosupstituiran sa supstituentom izabranim iz skupine koju čine cijano, halo, nitro, amino, metil, metoksi i hidroksi;

- 30 ili devetero- ili deseteročlani biciklički heterociklički prsten povezan s ugljikovim atomom iz prstena, spomenuti biciklički heterociklički prsten sadrži jedan heteroatom izabran iz skupine koju čine kisik, dušik ili sumpor;

ili nesupstituirani ili mono-supstituirani šesteročlani arilni prsten povezan s ugljikovim atomom iz prstena, spomenuti monosupstituirani arilni prsten je monosupstituiran na poziciji na ugljikovom atomu iz prstena koji nije spomenuti povezujući ugljikov atom sa supstituentom izabranim iz skupine koju čine cijano, halo, nitro, amino, metil, metoksi, i hidroksi;

- 5  
 $R^5$  je vodik ili niži alkil;  
 $R^6$  je niži alkil;  
 $R^7$  je niži alkil, cijano, ili  $-C(-O)NH_2$ ;  
 $R^8$  je hidroksi, metoksi, ili dimetilamin;  
10  $R^9$  je vodik ili metil;  
 $R^{10}$  je niži alkil, cijano, ili  $-NH_2$ ;  
 $R^{11}$  je vodik, niži alkil, ili  $NHOH$ ;  
m iznosi 0, 1, 2, ili 3;  
n je 0 ili 1;  
15 p je 1 ili 2;  
U je S, SO, ili  $SO_2$ ;  
Z je O, S, ili NH;  
---- označava moguću vezu;  
\* označava asimetrični ugljikov atom;  
20 ili njegovu farmaceutski prihvatljivu sol.

U spoju formule I, “\*” znači asimetrični ugljikov atom. Spoj formule I može biti prisutan kao racemat ili u izoliranoj “R” konfiguraciji na prikazanom asimetričnom ugljiku. U povoljnom ostvarenju, povoljni su “R” enantiomeri. U drugom povoljnom ostvarenju, spoj formule I prisutan je kao racemska smjesa na kiralnom ugljiku na kojem je  $-CH_2R^3$  je supstituent.

Kako se rabi u ovoj prijavi, pojam “niži alkil” obuhvaća alkilne skupine i ravnog i razgranatog lanca s 1 do 7 ugljikovih atoma, kao što je metil, etil, propil, izopropil, poželjno metil i etil. Kako se ovdje rabi, “perfluoro niži-alkil” označava bilo koju niže alkilnu skupinu pri čemu su svi vodici iz niže alkilne skupine supstituirani ili zamijenjeni s fluoro. Među poželjnim perfluoro-niže-alkilnim skupinama su trifluorometil, pentafluoroetil, heptafluoropropil itd.

Kako se ovdje rabi, “cikloalkil” znači zasićeni ugljikovodični prsten koji ima od 3 do 10 ugljikovih atoma, preferably from 4 to 6 carbon atoms. A preferred cycloalkil is ciklopentil.

35 Kako se ovdje rabi, pojam “halogen” i pojam “halo” ako drugačije nije navedeno, označava sva četiri halogena, tj. fluor, klor, brom i jod.

“Heterociklički” prsten definiran pod  $R^4$  može biti zasićeni ili nezasićeni petero- ili šesteročlani prsten koji ima od jedan do tri heteroatoma izabranih iz skupine koju sačinjavaju kisik, dušik, ili sumpor i povezan s ugljikovim atomom iz prstena, moguće kroz povezujuću metilnu skupinu, na poziciju 5 piridinskog ili pirazinskog prstena prikazanog u formuli I. Nezasićeni heterociklički prstenovi mogu biti djelomično zasićeni ili aromatski. Heterociklički prstenovi uključuju, primjerice, piridinil i furanil. Supstituirani heterociklički prstenovi su heterociklički prstenovi koji mogu biti supstituirani na ugljiku iz prstena s primjerice okso, nižim alkilom, amino, cijano, halo, nitro, amino, metoksi i hidroksi. Povoljni niži alkilni supstituent je metil. Povoljni halo supstituenti su kloro i bromo. Za aromatski heterociklički prsten, ugljik iz prstena koji je povezan, moguće kroz povezujuću metilensku skupinu na ostatak spoja formule I, ne može sadržavati nikakav supstituent.

Biciklički heterociklički prstenovi definirani s  $R^4$  mogu biti devetero- ili desetoročlani biciklički prstenovi koji imaju jedan heteroatom izabran iz skupine koju sačinjavaju kisik, dušik i sumpor i povezani s ugljikovim atomom iz prstena, moguće kroz povezujuću metilnu skupinu, na poziciju 5 piridinskog ili pirazinskog prstena. Takvi biciklički heterociklički prstenove uključuju indolne prstenove.

Kako se ovdje rabi, pojam “aril” znači arilne mononuklearne aromatske ugljikovodične skupine koje su nesupstituirane. Supstituirani aril ima supstituciju, ako drugačije nije navedeno, na jednoj ili više pozicija s cijano, halogenom, nitro, amino nižim alkilom, nižim alkoksi ili hidroksi supstituentima. Pojam “aril” također znači polinuklearne arilne skupine, kao što je naftil, antril i fenantril, koje mogu biti nesupstituirane ili supstituirane s jednom ili više gore spomenutih skupina. Povoljne su fenilne skupine. Pojam “aralkil” označava alkilnu skupinu, poželjno niži alkil, u kojoj jedan od vodikovih atoma može biti zamijenjen s arilnom skupinom. Primjeri aralkilnih skupina su benzil, 2-feniletil, 3-fenilpropil, 4-klorobenzil, 4-metoksibenzil i slično.

60 Kako se ovdje rabi, pojam “niži alkoksi” uključuje alkoksi skupine i ravnog i razgranatog lanca koje imaju od 1 do 7 ugljikovih atoma, kao što je metoksi, etoksi, propoksi, izopropoksi, poželjno metoksi i etoksi.

Kako se ovdje rabi, pojam "niža alkanoična kiselina" označava niže alkanoične kiseline koje sadrže od 2 do 7 ugljikovih atoma kao što je propan kiselina, octena kiselina i slično. Pojam "niži alkanoil" označava monovalentne alkanoilne skupine koje imaju od 2 do 7 ugljikovih atoma kao što je propionil, acetil i slično. Pojam "aroične kiseline" označava aril alkanoične kiseline u kojima je aril kako je gore definiran i alkanoične sadrže od 1 do 6 ugljikovih atoma. Pojam "aroil" označava aroične kiseline u kojima je aril kako je prethodno definiran, s uklonjenom vodikovom skupinom COOH skupine. Među poželjnim aroilnim skupinama je benzoil.

Kako se ovdje rabi, "niži alkil tio" znači nižu alkilnu skupinu kako je definirano iznad vezanu na tio skupinu koja je vezana na ostatak molekule, primjerice, -SCH<sub>3</sub>. Kako se ovdje rabi, "niži alkil sulfinit" znači nižu alkilnu skupinu kako je definirano iznad vezanu na sulfinitnu skupinu (sulfoksid) koja je vezana na ostatak molekule. Kako se ovdje rabi, "niži alkil sulfonil" znači nižu alkilnu skupinu kako je definirana iznad vezanu na sulfonilnu skupinu koja je vezana na ostatak molekule.

Tijekom reakcija sinteze, različite funkcionalne skupine kao što je slobodna karboksilna kiselina ili hidroksi skupine, mogu se zaštititi preko uobičajenih hidrolizabilnih esternih ili eternih zaštitnih skupina. Kako se ovdje rabi, pojam "hidrolizabilna esterna ili eterna skupina" označava bilo koji ester ili eter koji se uobičajeno koristi za zaštitu karboksilnih kiselina ili alkohola koji se mogu hidrolizirati dajući redom karboksi ili hidroksi skupinu. Reprezentativne esterne skupine korisne za te namjene su one u kojima su acilne grupe dobivene iz niže alkanoične, aril niže alkanoične ili niže alkan dikarboksilne kiseline. Među aktiviranim kiselinama koje se mogu upotrijebiti za oblikovanje takvih skupina su kiselinski anhidridi, kiselinski halidi, posebno kiselinski kloridi ili kiselinski bromidi dobiveni iz arilnih ili nižih alkanoičnih kiselina. Primjeri anhidrida su anhidridi dobiveni iz monokarboksilnih kiselina kao što je anhidrid octene kiseline, anhidrid benzojeve kiseline i anhidrid niže-alkan dikarboksicikličke kiseline, npr. anhidrid jantarne kiseline kao i kloro formati, npr. poželjni su triklorometil kloroformat i etil kloroformat. Prikladne eterne zaštitne skupine za alkohole su, na primjer, tetrahidropirani eteri kao što je 4-metoksi-5,6-dihidroksi-2H-pirani eteri. Ostali su aroilmeteri kao što je benzil, benzhidril ili tritil eteri ili  $\alpha$ -niži alkoksi niži alkil eteri, na primjer, metoksimetil ili alilni eteri ili alkil silileteri kao što je trimetilsilileter.

Pojam "amino zaštitna skupina" označava bilo koju uobičajenu amino zaštitnu skupinu koja se može cijepati dajući slobodnu amino skupinu. Poželjne amino zaštitne skupine su uobičajene amino zaštitne skupine koje se koriste za sintezu peptida. Naročito poželjne su one amino zaštitne skupine koje se mogu cijepati u blago kiselim uvjetima od oko pH 2.0 do 3. Posebno poželjne amino zaštitne skupine su t-butil karbamat (BOC), benzil karbamat (CBZ) i 9-fluorenil metil karbamat(FMOC).

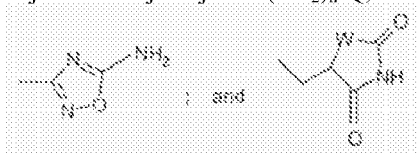
Pojam "farmaceutski prihvatljive soli" kako se ovdje rabi obuhvaća bilo koju sol s anorganskim ili organskim farmaceutski prihvatljivim kiselinama kao što je klorovodična kiselina, bromovodična kiselina, nitratna kiselina, sulfatna kiselina, fosfatna kiselina, limunska kiselina, mravlja kiselina, maleinska kiselina, octena kiselina, jantarna kiselina, vinska kiselina, metansulfonska kiselina, *para*-toluensulfonska kiselina i slično. Pojam "farmaceutski prihvatljive soli" također obuhvaća bilo koju farmaceutski prihvatljivu bazičnu sol kao što su aminske soli, trialkil aminske soli i slično. Stručnjak takve soli može prilično jednostavno oblikovati primjenom standardnih tehnika.

Povoljni spojevi formule I uključuju one u kojima je R<sup>1</sup> metil, one u kojima je R<sup>2</sup> vodik ili halo kao što je klor, i one u kojima je R<sup>3</sup> ciklopentil.

Povoljni spojevi formule I uključuju one u kojima je R<sup>4</sup>:

-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-U-CH<sub>3</sub> kao što je -SCH<sub>3</sub>-SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> i -SOCH<sub>3</sub>; -ZCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-OR<sup>9</sup> kao što je -SCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH; -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-N(CH<sub>3</sub>)CH<sub>3</sub>; -C(=O)R<sup>11</sup>; -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-C(OR<sup>6</sup>)OR<sup>6</sup> kao što je -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-C(OCH<sub>3</sub>)OCH<sub>3</sub>; -C(OH)R<sup>7</sup>; i -C≡C-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-OH; -NHSO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>; i -SO<sub>2</sub>NR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>.

Povoljni spojevi formule I također uključuju one u kojima je R<sup>4</sup> -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-Q, kao što je

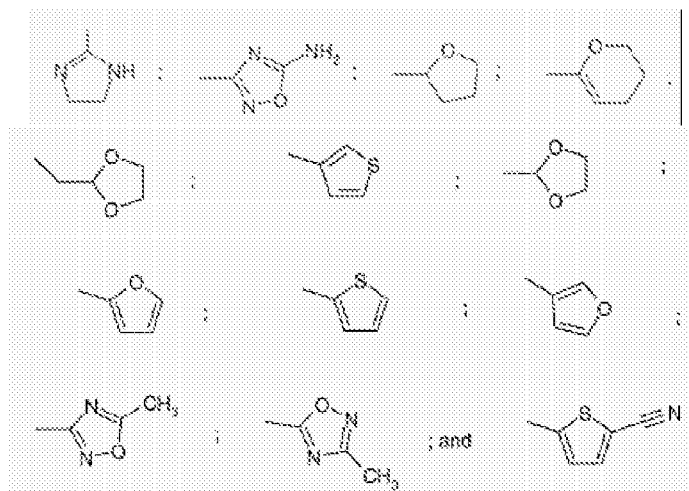


Daljnji povoljni spojevi formule I uključuju one u kojima je R<sup>4</sup> -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-V. Povoljni spojevi u kojima je R<sup>4</sup> -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-V uključuju one u kojima je n (iz -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-V) nula i V je nesupstituirani petero- ili šesteročlani heteroaromatski prsten povezan s ugljikovim atomom iz prstena na poziciju 5 piridinskog ili pirazinskog prstena prikazanog u formuli I, sa spomenutim petero- ili šesteročlanim heteroaromatskim prstenom koji sadrži jedan heteroatom izabran između sumpora, kisika ili dušika.

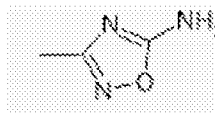
Daljnji povoljni spojevi formule I uključuju one u kojima je  $R^4$  nesupstituirani ili mono-supstituirani šesteročlani arilni prsten povezan s ugljikovim atomom iz prstena na poziciju 5 piridinskog ili pirazinskog prstena prikazanog u formuli I, spomenuti monosupstituirani arilni prsten je monosupstituiran na poziciji na ugljikovom atomu iz prstena koji nije spomenuti povezujući ugljikov atom sa supstituentom izabranim iz skupine koju sačinjavaju kloro, bromo, nitro, amino, metil, ili metoksi ili hidroksi.

Daljnji povoljni spojevi formule I uključuju one u kojima je  $R^4$  nesupstituirani ili monosupstituirani 6-eročlani arilni prsten izabran iz skupine koju čine nesupstituirani aril, aril supstituiran s metoksi i aril supstituiran s hidroksi.

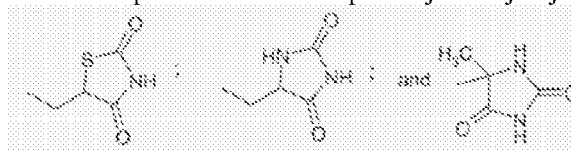
Daljnji povoljni spojevi formule I uključuju one u kojima je  $R^4$  nesupstituirani ili supstituirani heteroaromatski prsten izabran iz skupine koju čine:



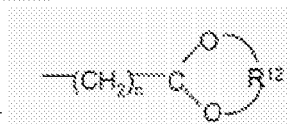
Daljnji povoljni spojevi formule I uključuju one u kojima je  $R^4$



ili u kojima je  $R^4$  supstituirani heteroaromatski prsten izabran iz skupine koju sačinjavaju:



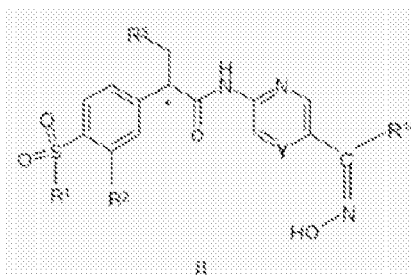
ili u kojima je  $R^4$  biciklički heteroaromatski prsten koji je



Daljnji povoljni spojevi formule I uključuju one u kojima je  $R^4$  pri čemu je  $R^{12}$  nerazgranati alkilni lanac od 2 ili 3 ugljikova atoma pri čemu lanac, u kombinaciji s kisikovim atomima na koje je vezan, oblikuje petero- ili šesteročlani prsten.

Daljnji povoljni spojevi formule I uključuju one u kojima je  $R^6$  metil ili etil.

Daljnji povoljni spojevi formule I uključuju one prikazane u formuli II:

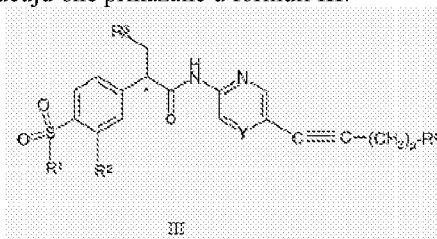


pri čemu je  $R^{10}$  kako je naznačeno iznad.

Povoljne  $R^{10}$  skupine formule II su metil ili  $-NH_2$ .

5

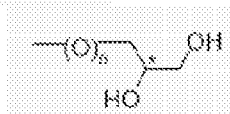
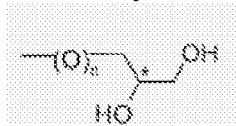
Daljnji povoljni spojevi formule I uključuju one prikazane u formuli III:



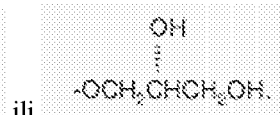
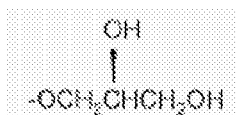
pri čemu su  $p$  i  $R^8$  kako je naznačeno iznad. U formuli III, povoljna vrijednost  $p$  je 1. Povoljan  $R^8$  je hidroksi ili dimetilamin.

10

Daljnji povoljni spojevi formule I su oni koji su racemska smjesa na kiralnom ugljiku  $R^4$ , pri čemu je  $R^4$



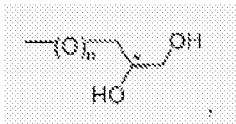
Daljnji povoljni spojevi formule I su oni u kojima kada je  $R^4$  i  $n$  iznosi 1, konfiguracija je



15

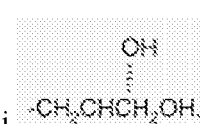
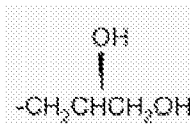
U povoljnom ostvarenju, konfiguracija na kiralnom ugljiku iz  $R^4$  je R.

U još jednom povoljnom ostvarenju,  $R^4$  je



20

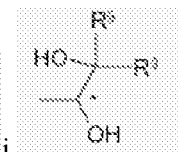
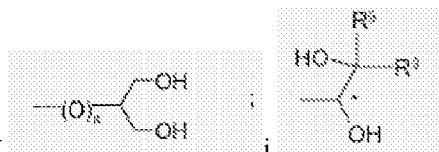
$n$  iznosi nula, i konfiguracija je



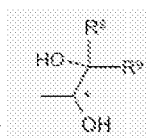
25

U povoljnom ostvarenju, konfiguracija na kiralnom ugljiku iz  $R^4$  je R.

Daljnji povoljni spojevi formule I uključuju one u kojima je  $R^4$

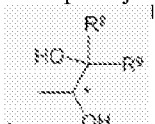




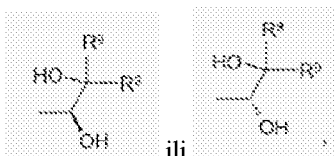


U povoljnom ostvarenju, spojevi formule I su oni u kojima je R<sup>4</sup>

i koji su racemski na kiralnom ugljiku iz R<sup>4</sup>. U još jednom povoljnom ostvarenju, R<sup>4</sup> je



5 i konfiguracija je



još povoljnije, u kojima je R<sup>4</sup> u S konfiguraciji.

- 10 Povoljni spojevi u skladu s predloženim izumom izabrani su iz skupine koju sačinjavaju:
- 2(R)-(3-Kloro-4-metansulfonil-fenil)-3-ciklopentil-N-[5-(N-hidroksikarbamimidoil)-pirazin-2-il]-propionamid,  
 2(R)-(3-Kloro-4-metansulfonil-fenil)-3-ciklopentil-N-[5-(N-hidroksikarbamimidoil)-piridin-2-il]-propionamid,  
 3-Ciklopentil-2(R)-N-[5-(N-hidroksikarbamimidoil)-pirazin-2-il]-2-(4-metansulfonil-fenil)-propionamid,  
 2(R)-(3-kloro-4-metansulfonil-fenil)-3-ciklopentil-N-(5-metilsulfanil-pirazin-2-il)-propionamid,  
 15 3-ciklopentil-2(R)-(4-metansulfonil-fenil)-N-(5-metilsulfanil-pirazin-2-il)-propionamid,  
 2(R)-(3-Kloro-4-metansulfonil-fenil)-3-ciklopentil-N-[5-(2-hidroksi-etilsulfanil)-pirazin-2-il]-propionamid,  
 2(R)-(3-kloro-4-metansulfonil-fenil)-3-ciklopentil-N-(5-metansulfanil-pirazin-2-il)-propionamid,  
 2(R)-(3-Kloro-4-metansulfonil-fenil)-3-ciklopentil-N-(5-metilsulfamoil-pirazin-2-il)-propionamid,  
 2(R)-(3-Kloro-4-metansulfonil-fenil)-3-ciklopentil-N-(5-dimetilsulfamoil-pirazin-2-il)-propionamid,  
 20 2(R)-(3-Kloro-4-metansulfonil-fenil)-3-ciklopentil-N-[5-(3-hidroksi-prop-1-inil)-pirazin-2-il]-propionamid,  
 2(R)-(3-Kloro-4-metansulfonil-fenil)-3-ciklopentil-N-[5-(3-dimetilamino-prop-1-inil)-pirazin-2-il]-propionamid,  
 2(R)-(3-Kloro-4-metansulfonil-fenil)-3-ciklopentil-N-(5-metansulfonilamino-piridin-2-il)-propionamid,  
 2(R)-(3-Kloro-4-metansulfonil-fenil)-3-ciklopentil-N-(5-dimetilamino-piridin-2-il)-propionamid,  
 2(R)-(3-Kloro-4-metansulfonil-fenil)-3-ciklopentil-N-(5-dimetilamino-pirazin-2-il)-propionamid,  
 25 2(R)-(3-Kloro-4-metansulfonil-fenil)-3-ciklopentil-N-[5-(3-dimetilamino-propil)-pirazin-2-il]-propionamid,  
 N-[5-(5-Amino-[1,2,4]oksadiazol-3-il)-pirazin-2-il]-2(R)-(3-kloro-4-metansulfonil-fenil)-3-ciklopentil-propionamid,  
 2-(3-Kloro-4-metansulfonil-fenil)-3-ciklopentil-N-(5-formil-pirazin-2-il)-propionamid,  
 2-(3-Kloro-4-metansulfonil-fenil)-3-ciklopentil-N-[5-(2,4-dioksotiazolidin-5-ilmetil)-pirazin-2-il]-propionamid,  
 2-(3-Kloro-4-metansulfonil-fenil)-3-ciklopentil-N-[5-(2,5-dioksoimidazolidin-4-ilmetil)-pirazin-2-il]-propionamid,  
 30 2-(3-Kloro-4-metansulfonil-fenil)-3-ciklopentil-N-(5-dimetoksimetil-pirazin-2-il)-propionamid,  
 2-(3-Kloro-4-metansulfonil-fenil)-3-ciklopentil-N-[5-(1-hidroksi-etil)-pirazin-2-il]-propionamid,  
 N-(5-Acetil-pirazin-2-il)-2-(3-kloro-4-metansulfonil-fenil)-3-ciklopentil-propionamid,  
 2-(3-Kloro-4-metansulfonil-fenil)-3-ciklopentil-N-[5-(1-hidroksi-2-metil-propil)-pirazin-2-il]-propionamid,  
 2-(3-Kloro-4-metansulfonil-fenil)-3-ciklopentil-N-(5-izobutil-pirazin-2-il)-propionamid,  
 35 2(R)-(3-Kloro-4-metansulfonil-fenil)-N-[5-(cijano-hidroksi-metil)-pirazin-2-il]-3-ciklopentil-propionamid,  
 N-[5-(karbamoiil-hidroksi-metil)-pirazin-2-il]-2(R)-(3-kloro-4-metansulfonil-fenil)-3-ciklopentil-propionamid,  
 2(R)-(3-Kloro-4-metansulfonil-fenil)-3-ciklopentil-N-[5-(1-(Z)-hidroksiimino-etil)-pirazin-2-il]-propionamid,  
 Hidroksiamid 5-[2(R)-(3-kloro-4-metansulfonil-fenil)-3-ciklopentil-propionilamino]-pirazin-2-karboksilne kiseline,  
 2-(3-Kloro-4-metansulfonil-fenil)-3-ciklopentil-N-(5-metilsulfanilmetil-pirazin-2-il)-propionamid,  
 40 2(R)-(3-Kloro-4-metansulfonil-fenil)-3-ciklopentil-N-(5-dimetilaminometil-pirazin-2-il)-propionamid,  
 2-(3-Kloro-4-metansulfonil-fenil)-3-ciklopentil-N-[5-(5-metil-[1,2,4]oksadiazol-3-il)-pirazin-2-il]-propionamid,  
 3-Ciklopentil-N-[5-(1-hidroksiimino-etil)-pirazin-2-il]-2(R)-(4-metansulfonil-fenil)-propionamid,  
 2(R)-(3-Kloro-4-metansulfonil-fenil)-3-ciklopentil-N-[5-(3-metil-[1,2,4]oksadiazol-3-il)-pirazin-2-il]-propionamid,  
 45 2-(3-Kloro-4-metansulfonil-fenil)-3-ciklopentil-N-(5-metilsulfanil-metil-pirazin-2-il)-propionamid,  
 2-(3-Kloro-4-metansulfonil-fenil)-N-[5-(cijano-hidroksiimino-metil)-pirazin-2-il]-3-ciklopentil-propionamid,  
 2(R)-(3-Kloro-4-metansulfonil-fenil)-3-ciklopentil-N-(5-metansulfanilmetil-pirazin-2-il)-propionamid,  
 N-(5-Acetil-pirazin-2-il)-2(R)-(3-kloro-4-metansulfonil-fenil)-3-ciklopentil-propionamid,  
 2(R)-(3-Kloro-4-metansulfonil-fenil)-3-ciklopentil-N-[5-(2-hidroksi-1-hidroksimetil-etil)-pirazin-2-il]-propionamid,  
 50 2(R)-(3-Kloro-4-metansulfonil-fenil)-3-ciklopentil-N-(5-[1,3]dioksolan-2-il-pirazin-2-il)-propionamid,  
 2(R)-(3-Kloro-4-metansulfonil-fenil)-3-ciklopentil-N-(5-[1,3]dioksolan-2-ilmetil-pirazin-2-il)-propionamid,

- 2(R)-(3-Kloro-4-metansulfonil-fenil)-3-ciklopentil-N-5-(2-metoksietoksi-pirazin-2-il)-propionamid,  
 2(R)-(3-Kloro-4-metansulfonil-fenil)-3-ciklopentil-N-[5-(2(R),3-dihidroksi-propoksi)-pirazin-2-il]-propionamid,  
 2(R)-(3-Kloro-4-metansulfonil-fenil)-3-ciklopentil-N-[5-(2,2-dimetoksi-etil)-pirazin-2-il]-propionamid,  
 3-Ciklopentil-N-5-[(4-hidroksi-tetrahidropiran-4-il-etinil)pirazin-2-il]-2(R)-(4-metansulfonil-fenil)-propionamid,  
 5 2(R)-(3-Kloro-4-metansulfonil-fenil)-3-ciklopentil-N-[5-(3-metoksi-prop-1-inil)-pirazin-2-il]-propionamid,  
 3-Ciklopentil-2(R)-(4-metansulfonil-fenil)-N-[5-(3-metoksi-prop-1-inil)-pirazin-2-il]-propionamid,  
 2(R)-(3-Kloro-4-metansulfonil-fenil)-3-ciklopentil-N-[5-(2(S),3-dihidroksi-propoksi)-pirazin-2-il]-propionamid,  
 2(R)-(3-Kloro-4-metansulfonil-fenil)-3-ciklopentil-N-[5-(4-hidroksi-tetrahidropiran-4-il-etinil)-pirazin-2-il]-  
 propionamid,  
 10 2(R)-(3-Kloro-4-metansulfonil-fenil)-3-ciklopentil-N-[5-(4-hidroksi-tetrahidropiran-4-il-etil)-pirazin-2-il]-propionamid,  
 2(R)-(3-Kloro-4-metansulfonil-fenil)-3-ciklopentil-N-[5-(3-hidroksi-3-metil-but-1-inil)-pirazin-2-il]-propionamid,  
 2(R)-(3-Kloro-4-metansulfonil-fenil)-3-ciklopentil-N-[5-(4-hidroksi-but-1-inil)-pirazin-2-il]-propionamid,  
 2(R)-(3-Kloro-4-metansulfonil-fenil)-3-ciklopentil-N-[5-(1(S),2-dihidroksi-etil)-pirazin-2-il]-propionamid,  
 2(R)-(3-Kloro-4-metansulfonil-fenil)-3-ciklopentil-N-[5-(1(R),2-dihidroksi-etil)-pirazin-2-il]-propionamid,  
 15 2(R)-(3-Kloro-4-metansulfonil-fenil)-3-ciklopentil-N-[5-(2-hidroksi-1-hidroksimetil-etoksi)-pirazin-2-il]-propionamid,  
 3-ciklopentil-N-[5-(3-hidroksi-3-metil-but-1-inil)-pirazin-2-il]-2(R)-(4-metansulfonil-3-metil-fenil)-propionamid,  
 3-Ciklopentil-N-[5-1(S),2-dihidroksi-etil]-2(R)-(4-metansulfonil-3-metil)-propionamid,  
 3-Ciklopentil-N-[5-(4-hidroksi-tetrahidropiran-4-iletinil)-pirazin-2-il]-2(R)-(4-metansulfonil-3-metil-fenil)-  
 propionamid,  
 20 3-Ciklopentil-N-[5-1(R),2-dihidroksi-etil]-2(R)-(4-metansulfonil-3-metil)-propionamid,  
 3-Ciklopentil-2(R)-(4-metansulfonil-fenil)-N-[5-(3-hidroksi-3-metil-but-1-inil)-pirazin-2-il]-propionamid,  
 2(R)-(3-Kloro-4-metansulfonil-fenil)-3-ciklopentil-N-[5-(2-hidroksi-etoksi)-pirazin-2-il]-propionamid,  
 2(R)-(3-Kloro-4-metansulfonil-fenil)-3-ciklopentil-N-[5-(2-metoksifenil)-pirazin-2-il]-propionamid,  
 2(R)-(3-Kloro-4-metansulfonil-fenil)-3-ciklopentil-N-[5-(2-hidroksifenil)-pirazin-2-il]-propionamid,  
 25 2(R)-(3-Kloro-4-metansulfonil-fenil)-3-ciklopentil-N-[5-(1,2-dihidroksi-etil)-pirazin-2-il]-propionamid,  
 2(R)-(3-Kloro-4-metansulfonil-fenil)-3-ciklopentil-N-[5-(1(S),2-dihidroksi-2-metil-propil)-pirazin-2-il]-propionamid,  
 2(R)-(3-Kloro-4-metansulfonil-fenil)-3-ciklopentil-N-[5-(1(R), 2-dihidroksi-2-metil-propil)-pirazin-2-il]-propionamid,  
 2(R)-(3-Kloro-4-metansulfonil-fenil)-3-ciklopentil-N-[5-(4-metil-2,5-diokso-imidazolidin-4-il)-pirazin-2-il]-  
 propionamid,  
 30 2(R)-(3-Kloro-4-metansulfonil-fenil)-3-ciklopentil-N-[5-(tetrahidro-furan-2-il)-piridin-2-il]-propionamid,  
 2(R)-(3-Kloro-4-metansulfonil-fenil)-3-ciklopentil-N-(5-furan-2-il-pirazin-2-il)-propionamid,  
 2(R)-(3-Kloro-metansulfonil-fenil)-3-ciklopentil-N-[5-(3-metoksi-fenil)-pirazin-2-il]-propionamid,  
 2(R)-(3-Kloro-4-metansulfonil-fenil)-3-ciklopentil-N-[5-(2-metoksi-etilamino)-pirazin-2-il]-propionamid,  
 2(R)-(3-Kloro-4-metansulfonil-fenil)-3-ciklopentil-N-[5-(2-hidroksi-etilamino)-pirazin-2-il]-propionamid,  
 35 2(R)-(3-Kloro-metansulfonil-fenil)-3-ciklopentil-N-[5-(1H-indol-5-il)-pirazin-2-il]-propionamid,  
 2(R)-(3-Kloro-4-metansulfonil-fenil)-3-ciklopentil-N-[5-(5,6-dihidro-4H-piran-2-il)-pirazin-2-il]-propionamid,  
 2(R)-(3-Kloro-4-metansulfonil-fenil)-3-ciklopentil-N-(5-tiofen-2-il-pirazin-2-il)-propionamid,  
 2(R)-(3-Kloro-4-metansulfonil-fenil)-3-ciklopentil-N-(5-tiofen-3-il-pirazin-2-il)-propionamid,  
 2(R)-(3-Kloro-4-metansulfonil-fenil)-3-ciklopentil-N-(5-furan-3-il-pirazin-2-il)-propionamid,  
 40 2(R)-(3-Kloro-4-metansulfonil-fenil)-N-[5-(5-cijano-tiofen-2-il)-pirazin-2-il]-3-ciklopentil-propionamid,  
 2(R)-(3-Kloro-4-metansulfonil-fenil)-3-ciklopentil-N-{5-(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-il)-pirazin-2-il}-propionamidna  
 sol trifluoro-octene kiseline,  
 2(R)-(3-Kloro-4-metansulfonil-fenil)-3-ciklopentil-N-[5-(2(S),3-dihidroksi-propil)-pirazin-2-il]-propionamid,  
 2(R)-(3-Kloro-4-metansulfonil-fenil)-3-ciklopentil-N-[5-(2(R),3-dihidroksi-propil)-pirazin-2-il]-propionamid,  
 45 i njihove farmaceutske prihvatljive soli.

U povoljnijem ostvarenju, spojevi u skladu s ovim izumom biraju se između sljedećih:

- 2(R)-(3-Kloro-4-metansulfonil-fenil)-3-ciklopentil-N-[5-(N-hidroksikarbamimidoil)-pirazin-2-il]-propionamid,  
 3-Ciklopentil-2(R)-N-[5-(N-hidroksikarbamimidoil)-pirazin-2-il]-2-(4-metansulfonil-fenil)-propionamid,  
 50 2(R)-(3-Kloro-4-metansulfonil-fenil)-3-ciklopentil-N-(5-metilsulfanil)-pirazin-2-il)-propionamid,  
 2(R)-(3-Kloro-4-metansulfonil-fenil)-3-ciklopentil-N-[5-(2-hidroksi-etilsulfanil)-pirazin-2-il]-propionamid,  
 2(R)-(3-Kloro-4-metansulfonil-fenil)-3-ciklopentil-N-(5-metansulfinil-pirazin-2-il)-propionamid;  
 2(R)-(3-Kloro-4-metansulfonil-fenil)-3-ciklopentil-N-[5-(3-hidroksi-prop-1-inil)-pirazin-2-il]-propionamid;  
 2(R)-(3-Kloro-4-metansulfonil-fenil)-3-ciklopentil-N-[5-(3-dimetilamino-prop-1-inil)-pirazin-2-il]-propionamid;  
 55 2(R)-(3-Kloro-4-metansulfonil-fenil)-3-ciklopentil-N-(5-metansulfonilamino-piridin-2-il)-propionamid;  
 2(R)-(3-Kloro-4-metansulfonil-fenil)-3-ciklopentil-N-(5-dimetilamino-piridin-2-il)-propionamid;  
 2(R)-(3-Kloro-4-metansulfonil-fenil)-3-ciklopentil-N-(5-dimetilamino-pirazin-2-il)-propionamid;  
 2(R)-(3-Kloro-4-metansulfonil-fenil)-3-ciklopentil-N-[5-(3-dimetilamino-propil)-pirazin-2-il]-propionamid;  
 N-[5-(5-Amino-[1,2,4]oksadiazol-3-il)-pirazin-2-il]-2(R)-(3-kloro-4-metansulfonil-fenil)-3-ciklopentil-propionamid;  
 60 2-(3-Kloro-4-metansulfonil-fenil)-3-ciklopentil-N-(5-formil-pirazin-2-il)-propionamid;  
 2-(3-Kloro-4-metansulfonil-fenil)-3-ciklopentil-N-[5-(2,4-diokso-tiazolidin-5-ilmetil)-pirazin-2-il]-propionamid;  
 2(R)-(3-Kloro-4-metansulfonil-fenil)-3-ciklopentil-N-(5-dimetoksimetil-pirazin-2-il)-propionamid;

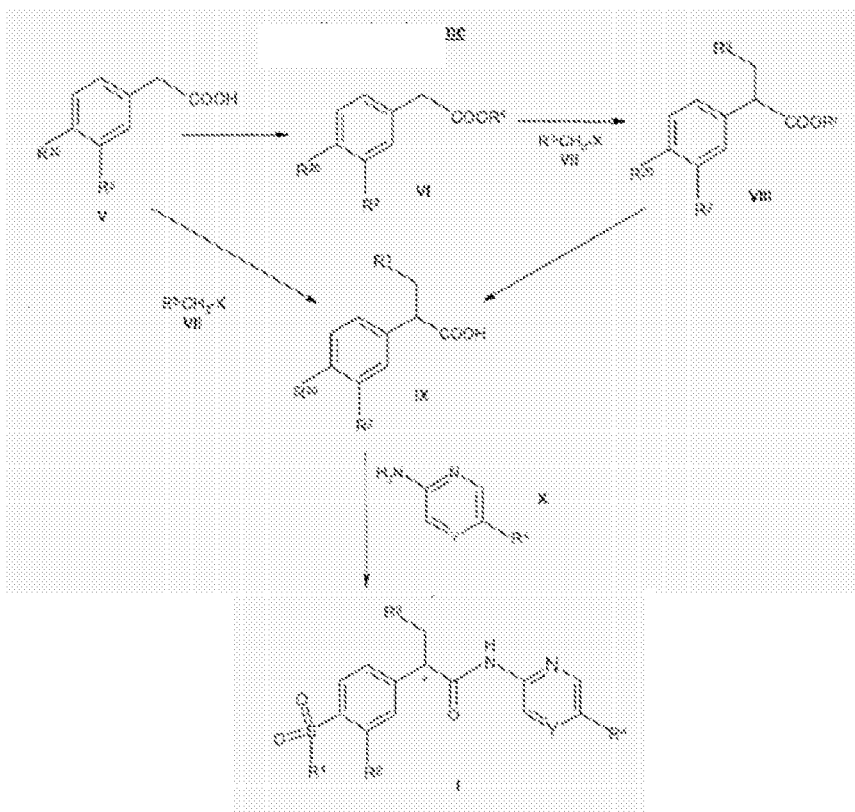
N-(5-Acetil-pirazin-2-il)-2-(3-kloro-4-metansulfonil-fenil)-3-ciklopentil-propionamid;  
 2(R)-(3-Kloro-4-metansulfonil-fenil)-N-[5-(cijano-hidroksi-metil)-pirazin-2-il]-3-ciklopentil-propionamid;  
 2(R)-(3-Kloro-4-metansulfonil-fenil)-3-ciklopentil-N-[5-(1-(Z)-hidroksiimino-etil)-pirazin-2-il]-propionamid;  
 2(R)-(3-Kloro-4-metansulfonil-fenil)-3-ciklopentil-N-[5-(1(S), 2-dihidroksi-etil)-pirazin-2-il]-propionamid;  
 5 2(R)-(3-Kloro-4-metansulfonil-fenil)-3-ciklopentil-N-[5-(1(S), 2-dihidroksi-2-metil-propil)-pirazin-2-il]-propionamid,  
 i njihovih farmaceutski prihvatljivih soli.

U još povoljnijem ostvarenju, spojevi u skladu s ovim izumom biraju se između sljedećih:

2(R)-(3-Kloro-4-metansulfonil-fenil)-3-ciklopentil-N-[5-(1(S), 2-dihidroksi-etil)-pirazin-2-il]-propionamid;  
 10 2(R)-(3-Kloro-4-metansulfonil-fenil)-3-ciklopentil-N-[5-(1(S), 2-dihidroksi-2-metil-propil)-pirazin-2-il]-propionamid, i  
 njihovih farmaceutski prihvatljivih soli.

Spojevi formule I mogu se pripraviti polazeći od spoja formule V po sljedećoj Reakcijskoj shemi:

15 Reakcijska shema



20 pri čemu je R<sup>20</sup> niži alkil sulfonil ili funkcionalna skupina koja će se pretvoriti u niži alkil sulfon (kao što je metiltilio skupina ili halo skupina, povoljno kloro ili fluoro);  
 R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>6</sup>, i Y su kao iznad.

25 Karboksilne kiseline formule V u kojoj je R<sup>2</sup> vodik i R<sup>20</sup> je merkaptio [4-(merkaptio)fenil octena kiselina], metiltilio [4-(metiltilio)fenil octena kiselina], ili metilsulfonil [4-(metilsulfonil)fenil octena kiselina] tržišno su dostupne. Karboksilna kiselina formule V u kojoj je R<sup>2</sup> trifluorometil i R<sup>20</sup> je fluoro [4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil octena kiselina], i karboksilna kiselina formule V u kojoj je R<sup>2</sup> nitro i R<sup>20</sup> je kloro [4-kloro-3-nitrofenil octena kiselina] također su tržišno dostupne. Ako je nužno za daljnju kemijsku modifikaciju proizvesti željene supstitucije na R<sup>20</sup> i R<sup>2</sup>, the karboksilne kiseline mogu se pretvoriti u odgovarajuće estere nižih alkilnih alkohola primjenom bilo kojih uobičajenih postupaka esterifikacije.

30 Reakcije odavde nadalje treba izvoditi nižim alkil esterima karboksilnih kiselina formule VI ili VIII ili se mogu izvoditi na samim karboksilnim kiselinama formule V ili IX.

35 Ako se želi proizvesti spojeve formule V gdje je R<sup>2</sup> vodik i R<sup>20</sup> je niži alkil sulfonil, poznata 4-(merkaptio) fenil octena kiselina može se upotrijebiti kao početni materijal. Spoj formule V gdje je R<sup>2</sup> vodik i R<sup>20</sup> je merkaptio može se alkilirati uobičajenim postupcima (na primjer, s halidom nižeg alkila) u odgovarajuće niže alkilne tio spojeve koji imaju formulu V. Niže alkilni tio spojevi mogu se onda pretvoriti u odgovarajuće niže alkilne sulfonilne spojeve pomoću oksidacije.

Bilo koji uobičajeni postupak oksidiranja alkil tio supstituenta u odgovarajuću sulfonsku skupinu može se upotrijebiti kako bi se izvršilo to pretvaranje.

5 Ako se želi proizvesti spojeve formule V gdje je R<sup>2</sup> halo i R<sup>20</sup> je niži alkil sulfonil, poznati 2-halotiofenoli mogu se upotrijebiti kao početni materijali. U ovom reakcijskom slijedu, merkapto skupina može se alkilirati uobičajenim postupcima (na primjer, s nižim alkil halidom) u odgovarajuće 2-halo-1-niži alkil tio benzene. Ovi spojevi mogu se onda pretvoriti u odgovarajuće 3-halo-4-(niži alkil tio)-fenil octene kiseline. Najprije, 2-halo-1-niži alkil tio benzeni mogu se acilirati s (niži alkil) oksalil kloridom (kao što je metiloksalil klorid ili etiloksalil klorid) putem Friedel-Crafts acilacije kako bi se proizveo alfa-keto karboksilni ester na položaju *para* do niži alkil tio funkcionalne skupine. Alfa-keto karboksilni ester može se onda hidrolizirati bilo kojim uobičajenim postupkom za pretvaranje alfa-keto karboksilnog estera u alfa-keto karboksilnu kiselinu. Wolff-Kishnerova redukcija rezultirajuće alfa-keto karboksilne kiseline proizvest će spojeve formule V gdje je R<sup>2</sup> halo i R<sup>20</sup> je niži alkil tio (vidi na primjer, *J. Med. Chem.* **1972**, 15, 1029-1032 za sličan reakcijski slijed). Niži alkil tio spojevi mogu se onda pretvoriti u odgovarajuće niži alkil sulfonil spojeve formule V oksidacijom. Bilo koji uobičajeni postupak oksidiranja alkil tio supstituenta u odgovarajuću sulfonsku skupinu može se upotrijebiti kako bi se izvršilo to pretvaranje.

15 S druge strane, ako se želi proizvesti spojeve formule V u kojima je R<sup>2</sup> bromo i R<sup>20</sup> niži alkil sulfonil, kao početni materijali mogu se upotrijebiti spojevi u kojima je R<sup>2</sup> vodik i R<sup>20</sup> niži alkil tio, spojevi proizvedeni kako je opisano iznad. Derivati fenil octene kiseline formule V u kojima je R<sup>2</sup> vodik i R<sup>20</sup> niži alkil tio mogu se brominirati. Kako bi se izazvalo ovo pretvaranje može se primijeniti postupak aromatske brominacije (*J. Med. Chem.* 1989, 32, 2493-2500). Jednom kada su dostupni spojevi formule V u kojima je R<sup>2</sup> bromo i R<sup>20</sup> niži alkil tio, oksidacijom se mogu pretvoriti u odgovarajuće spojeve formule V u kojima je R<sup>2</sup> bromo i R<sup>20</sup> niži alkil sulfonil. Bilo koji uobičajeni postupak oksidiranja alkil tio supstituenta u odgovarajuću sulfonsku skupinu može se upotrijebiti kako bi se izvršilo to pretvaranje.

25 Ako se želi proizvesti spojeve formule V u kojima je R<sup>2</sup> cijano i R<sup>20</sup> niži alkil sulfonil, ti spojevi se mogu pripremiti iz spojeva u kojima je R<sup>2</sup> bromo i R<sup>20</sup> niži alkil sulfonil. Bilo koji uobičajeni postupak nukleofilnog premještanja aromatskog bromo supstituenta sa sredstvom za prijenos cijano skupine [kao što je bakar(I)cijanid] može se upotrijebiti kako bi se izvršilo to pretvaranje.

30 Ako se želi proizvesti spojeve formule V u kojima je R<sup>2</sup> nitro i R<sup>20</sup> niži alkil sulfonil, kao početni materijal može se upotrijebiti 4-kloro-3-nitrofenil octena kiselina. Ovaj spoj se može pretvoriti u spojeve formule V u kojima je R<sup>2</sup> nitro i R<sup>20</sup> niži alkil tio. Bilo koji uobičajeni postupak nukleofilnog premještanja aromatske kloro skupine s nižim alkil tiolom može se upotrijebiti kako bi se izvršilo to pretvaranje (*Synthesis* **1983**, 751-755). Jednom kada postanu dostupni spojevi formule V u kojima je R<sup>2</sup> nitro i R<sup>20</sup> niži alkil tio, mogu se oksidacijom pretvoriti u odgovarajuće spojeve formule V u kojima je R<sup>2</sup> nitro i R<sup>20</sup> niži alkil sulfonil. Bilo koji uobičajeni postupak oksidacije alkil tio supstituenta u odgovarajuću sulfonsku skupinu može se upotrijebiti kako bi se izvršilo to pretvaranje. S druge strane, ako se želi izravno proizvesti spojeve formule V u kojima je R<sup>2</sup> nitro i R<sup>20</sup> niži alkil sulfonil iz spoja formule V u kojem je R<sup>2</sup> nitro i R<sup>20</sup> kloro, bilo koji uobičajeni postupak nukleofilnog premještanja aromatske kloro skupine s nižim alkan sulfinatom (kao što je natrijev metansulfinat) može se upotrijebiti kako bi se izvršilo to pretvaranje (*J. Org. Chem.*, **1989**, 54, 4691-4692).

40 Ako se želi proizvesti spojeve formule V u kojima je R<sup>2</sup> fluoro i R<sup>20</sup> niži alkil sulfonil, ti spojevi se mogu alternativno pripremiti iz gore spomenutih spojeva u kojima je R<sup>2</sup> nitro i R<sup>20</sup> niži alkil sulfonil. Aromatski nitro supstituent je najprije pretvoren u aromatsku amino skupinu. Bilo koji uobičajeni postupak za redukciju nitro skupine u amino skupinu može se upotrijebiti kako bi se izvršilo to pretvaranje. Amino skupina se zatim može pretvoriti u fluoro skupinu kako bi se proizveli spojevi formule V u kojima je R<sup>2</sup> fluoro i R<sup>20</sup> niži alkil sulfonil. Bilo koji uobičajeni postupak za pretvaranje aromatske amino skupine u aromatsku fluoro skupinu može se upotrijebiti kako bi se izvršilo to pretvaranje (*Synthetic Commun.* **1992**, 22, 73-82; *J. Fluorine Chem.* **1991**, 51, 299-304).

50 S druge strane, ako se želi proizvesti spojeve formule V u kojima je R<sup>2</sup> trifluorometil i R<sup>20</sup> niži alkil sulfonil, kao početni materijal može se upotrijebiti poznata 4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil octena kiselina. U ovoj reakciji, bilo koji uobičajeni postupak za nukleofilno premještanje aromatske fluoro skupine s nižim alkil tiolom može se upotrijebiti kako bi se izvršilo to pretvaranje (*J. Org. Chem.* **1995**, 60, 6592-6594; *J. Org. Chem.* **1982**, 47, 4341-4344). Jednom kada budu dostupni spojevi formule V u kojima je R<sup>2</sup> trifluorometil i R<sup>20</sup> niži alkil tio, oni se mogu pretvoriti u odgovarajuće spojeve formule V u kojima je R<sup>2</sup> trifluorometil i R<sup>20</sup> niži alkil sulfonil pomoću uobičajenih procedura oksidacije.

55 Ako se želi proizvesti spojeve formule V u kojima je R<sup>2</sup> metil i R<sup>20</sup> niži alkil sulfonil, kao početni materijal može se upotrijebiti 2-metiltiofenol. U ovom reakcijskom slijedu, merkapto skupina može se alkilirati uobičajenim postupcima (primjerice, s nižim alkil halidom) u odgovarajuće 2-metil-1-niži alkil tio benzene. Ovi spojevi se zatim mogu pretvoriti u odgovarajuće 3-metil-4-(niži alkil tio)-fenil octene kiseline. Najprije se 2-metil-1-niži alkil tio benzeni mogu acilirati s (nižim alkil)oksalil kloridom (kao što je metiloksalil klorid ili etiloksalil klorid) putem Friedel-Crafts acilacije kako bi se proizveo alfa-keto karboksilni ester na položaju *para* do niži alkil tio funkcionalne skupine. Alfa-keto karboksilni ester može se onda hidrolizirati bilo kojim uobičajenim postupkom za pretvaranje alfa-keto karboksilnog estera u alfa-keto

karboksilnu kiselinu. Wolff-Kishnerova redukcija rezultirajuće alfa-keto karboksilne kiseline proizvest će spojeve formule V gdje je  $R^2$  metil i  $R^{20}$  je niži alkil tio. Niži alkil tio spojevi mogu se onda pretvoriti u odgovarajuće niži alkil sulfonil spojeve formule V oksidacijom. Bilo koji uobičajeni postupak oksidiranja alkil tio supstituenta u odgovarajuću sulfonsku skupinu može se upotrijebiti kako bi se izvršilo to pretvaranje.

Ako se želi proizvesti spojeve formule V gdje je  $R^2$  metoksi i  $R^{20}$  niži alkil sulfonil, ti spojevi također se mogu pripremiti kako je prethodno opisano iz spojeva u kojima je  $R^2$  halo i  $R^{20}$  niži alkil sulfonil. U ovoj reakciji, bilo koji uobičajeni postupak za nukleofilno premještanje aromatske halo skupine s natrijevim metoksidom može se upotrijebiti kako bi se izvršilo to pretvaranje. Jednom kada budu dostupni spojevi formule V u kojima je  $R^2$  metoksi i  $R^{20}$  niži alkil sulfonil, oni se mogu pretvoriti u odgovarajuće spojeve formule V u kojima je  $R^2$  hidroksi i  $R^{20}$  niži alkil sulfonil. Bilo koji uobičajeni postupak za demetiliranje aromatske metoksi skupine u aromatsku hidroksi skupinu može se upotrijebiti kako bi se izvršilo to pretvaranje. Taj spoj formule V gdje je  $R^2$  hidroksi i  $R^{20}$  niži alkil sulfonil trebao bi biti zaštićen tijekom preostalog dijela reakcijske sheme. Aromatska hidroksi skupina može se zaštititi putem uobičajene hidrolizabilne eterne zaštitne skupine. Na kraju reakcijske sheme, etera zaštitna skupina može se zatim ukloniti kako bi se proizvela pojedina hidroksi skupina odgovarajuća željenom spoju formule I gdje je  $R^2$  hidroksi. Alternativno, jednom kada bude načinjen spoj formule I u kojem je  $R^2$  metoksi slijedeći reakcijsku shemu, taj spoj se može pretvoriti u željeni spoj formule I u kojem je  $R^2$  hidroksi. Bilo koji uobičajeni postupak za demetiliranje aromatske metoksi skupine u aromatsku hidroksi skupinu može se upotrijebiti kako bi se izvršilo to pretvaranje.

Za reakciju alkilacije pomoću alkil halida formule VII, karboksilne kiseline formule V mogu se izravno alkilirati ili najprije pretvoriti u odgovarajuće estere nižih alkil alkohola formule VI pomoću bilo kojih uobičajenih postupaka esterifikacije i zatim alkilirati. U koraku alkilacije iz reakcijske sheme, alkil halid formule VII reagirao je s dianionom formule V kako bi se proizveo spoj formule IX ili je reagirao s anionom formule VI kako bi se proizveo spoj formule VIII. Spojevi formule V i VI predstavljaju organsku kiselinu i derivat organske kiseline koji ima alfa ugljikov atom, i spoj formule VII je alkil halid tako da do alkilacije dolazi na alfa ugljikovom atomu karboksilne kiseline i esteru karboksilne kiseline. Ta reakcija se izvodi bilo kojim uobičajenim načinima alkilacije alfa ugljikovog atoma karboksilne kiseline ili nižeg alkil estera karboksilne kiseline. Općenito, u ovim reakcijama alkilacije, alkil halid reagirao je s dianionom octene kiseline ili anionom stvorenim iz estera octene kiseline. Anion se može stvoriti pomoću jake organske baze kao što je litijev diizopropilamid ili *n*-butil litij kao i ostale organske litijeve baze. Pri izvođenju ove reakcije, korištena su etera otapala niskog vrelišta kao što je tetrahidrofuran na niskim temperaturama, povoljne su od  $-80^\circ\text{C}$  do oko  $-10^\circ\text{C}$ . Međutim, može se primijeniti bilo koja temperatura od  $-80^\circ\text{C}$  do sobne temperature. Ako je potrebno, alkilacijske reakcije se mogu nastaviti pomoću alkilacijske podjedinice triflata umjesto alkilacijske podjedinice halo spoja VII. Ove triflatne alkilacijske reakcije mogu se izvesti prema procedurama koje su dobro poznate u struci organske kemije.

Spoj formule VIII može se pretvoriti u spoj formule IX bilo kojom uobičajenom procedurom za pretvaranje estera karboksilne kiseline u karboksilnu kiselinu. Spoj formule IX zatim je kondenziran prema spojevima formule X putem uobičajenog vezanja peptida kako bi se proizveli spojevi formule I. U izvođenju ove reakcije, bilo koji uobičajeni postupak kondenzacije primarnog amina s karboksilnom kiselinom kako bi se izvelo ovo pretvaranje.

Alkil halidi formule VII gdje je  $R^3$  ciklobutil [ciklobutilmetil bromid] ili cikloheksil [cikloheksilmetil bromid] dostupni su na tržištu. Alkil halid formule VII gdje je  $R^3$  ciklopentil [jodometilciklopentan] poznat je u kemijskoj literaturi, i sinteza tog spoja opisana je u Primjerima.

Amino heteroaromatski spojevi formule X su poznati u kemijskoj literaturi ili ih osobe vične struci mogu pripremiti primjenjujući prilagodbe standardnih sintetičkih transformacija objavljene u kemijskoj literaturi. Kako bi se proizveli spojevi formule I, mogu se primijeniti ovdje opisana sintetička pretvaranja kako bi se proizveli željeni  $R^4$  supstituenti bilo prije ili nakon što su spojevi formule X pretvoreni u spojeve formule I.

Primjerice, ako se želi proizvesti amino heteroaromatske spojeve formule X u kojima je  $R^4$  metiltio, poznati amino heteroaromatski spojevi formule X u kojima je  $R^4$  bromo mogu se upotrijebiti kao početni materijali (ako je  $Y = \text{CH}$ , tada je spoj formule X tržišno dostupan 2-amino-5-bromopiridin; ako je  $Y = \text{N}$ , tada je spoj formule X poznati 2-amino-5-bromopirazin koji se može pripremiti prema *Tetrahedron* **1988**, *44*, 2977-2983). U ovom reakcijskom slijedu, bromo supstituent može se pretvoriti u spojeve formule X u kojima je  $R^4$  metiltio supstituent. Bilo koji uobičajeni postupak za nukleofilno premještanje aromatskog bromo supstituenta s natrijevim tiometoksidom može se upotrijebiti kako bi se izvršilo to pretvaranje (*Tetrahedron* **2002**, *58*, 1125-1129). Rezultirajući spojevi formule X u kojima je  $R^4$  metiltio mogu se zatim kondenzirati sa spojevima formule IX putem uobičajenog vezanja peptida kako bi se proizveli željeni spojevi formule I u kojima je  $R^4$  metiltio. U izvođenju ove reakcije, bilo koji uobičajeni postupak kondenzacije primarnog amina s karboksilnom kiselinom može se upotrijebiti kako bi se izvršilo to pretvaranje.

Jednom kada budu dostupni spojevi formule I u kojima je  $R^4$  metiltio, oni se mogu pretvoriti u odgovarajuće spojeve formule I u kojima je  $R^4$  metilsulfinil. Bilo koji uobičajeni postupak oksidacije metiltio supstituenta u metilsulfinilni

supstituent (sulfoksid) može se upotrijebiti kako bi se izvršilo to pretvaranje. S druge strane, ako se želi proizvesti spojeve formule I u kojima je  $R^4$  metilsulfonil, spojevi formule I u kojima je  $R^4$  metiltio također se mogu upotrijebiti kao početni materijali. Bilo koji uobičajeni postupak oksidacije metiltio supstituenta u metilsulfonski supstituent može se upotrijebiti kako bi se izvršilo to pretvaranje.

5

Ako se želi proizvesti amino heteroaromatske spojeve formule X u kojima je  $R^4$  (metiltio)metil, sljedeći poznati heteroaromatski spojevi mogu se upotrijebiti kao početni materijali: (1) U formuli X, ako je  $Y = CH$ , tada se kao početni materijal može upotrijebiti poznata 5-metilpiridin-2-karboksilna kiselina, koja se može pripremiti prema *J. Am. Chem. Soc.* **1956**, 78, 1932-1934; i (2) U formuli X, ako je  $Y = N$  tada se kao početni materijal može upotrijebiti tržišno dostupna 5-metilpirazin-2-karboksilna kiselina. 5-(metil) heteroaromatska-2-karboksilna kiselina može se pretvoriti u odgovarajući acil azid. Bilo koji uobičajeni postupak za pretvaranje karboksilne kiseline u acil azid može se upotrijebiti kako bi se izvršilo to pretvaranje. Curtius-ova preraspodjela koja uključuje pirolizu rezultirajućeg acil azida u prisutnosti *tert*-butil alkohola može dati spojeve formule X u kojima je  $R^4$  metil i u kojima je amino skupina zaštićena kao *tert*-butil karbamat. *tert*-Butil ester 5-(metil) heteroaromatske-2-karbaminske kiseline može se zatim brominirati kako bi se dobio *tert*-butil ester 5-(bromometil) heteroaromatske-2-karbaminske kiseline. Bilo koji uobičajeni postupak benzilne brominacije može se upotrijebiti kako bi se izvršilo to pretvaranje. Rezultirajući 5-(bromometil) supstituent može se zatim pretvoriti u odgovarajući 5-[(metiltio)metil]supstituent. U ovoj reakciji, bilo koji uobičajeni postupak za nukleofilno premještanje benzilnog bromida s natrijevim tiometoksidom može se upotrijebiti kako bi se izvršilo to pretvaranje. Deprotektiranje *tert*-butil karbamata u standardnim uvjetima može dati željene amino heteroaromatske spojeve formule X u kojima je  $R^4$  (metiltio) metil. Rezultirajući spojevi formule X u kojima je  $R^4$  (metiltio)metil mogu se zatim kondenzirati sa spojevima formule IX putem uobičajenog vezanja peptida kako bi se proizveli željeni spojevi formule I u kojima je  $R^4$  (metiltio) metil. Pri izvođenju ove reakcije, bilo koji uobičajeni postupak kondenzacije primarnog amina s karboksilnom kiselinom može se upotrijebiti kako bi se izazvalo ovo pretvaranje.

Jednom kada su dostupni spojevi formule I u kojima je  $R^4$  (metiltio)metil, oni se mogu pretvoriti u odgovarajuće spojeve formule I u kojima je  $R^4$  (metilsulfinil)metil. Bilo koji uobičajeni postupak oksidacije metiltio supstituenta u metilsulfinilni supstituent (sulfoksid) može se upotrijebiti kako bi se izvršilo to pretvaranje. S druge strane, ako se želi proizvesti spojeve formule I u kojima je  $R^4$  (metilsulfonil)metil, također se kao početni materijali mogu upotrijebiti spojevi formule I u kojima je  $R^4$  (metiltio)metil. Bilo koji uobičajeni postupak oksidacije metiltio supstituenta u metilsulfonski supstituent može se upotrijebiti kako bi se izvršilo to pretvaranje.

Ako se želi proizvesti spojeve formule I u kojima je  $R^4$  N-(hidroksi)-karboksimidamidni supstituent (amidoksimni supstituent), spojevi formule I u kojima je  $R^4$  bromo mogu se upotrijebiti kao početni materijali. U ovom reakcijskom slijedu, prethodno spomenuti spojevi formule X u kojima je  $R^4$  bromo mogu se kondenzirati sa spojevima formule IX putem uobičajenog vezanja peptida kako bi se proizveli željeni spojevi formule I u kojima je  $R^4$  bromo. Pri izvođenju ove reakcije, bilo koji uobičajeni postupak kondenziranja primarnog amina s karboksilnom kiselinom može se upotrijebiti kako bi se izvršilo ovo pretvaranje. Jednom kada su dostupni spojevi formule I u kojima je  $R^4$  bromo, bromo supstituent može se zatim pretvoriti u spojeve formule I u kojima je  $R^4$  cijano. Bilo koji uobičajeni postupak za nukleofilno premještanje aromatskog bromo supstituenta sa sredstvom za prijenos cijano skupine [kao što je bakar(I)cijanid] može se upotrijebiti kako bi se izvršilo to pretvaranje. Konačno, rezultirajući cijano supstituent može se zatim pretvoriti u spojeve formule I u kojima je  $R^4$  N-(hidroksi)-karboksimidamidni supstituent (amidoksimni supstituent). Bilo koji uobičajeni postupak za pretvaranje cijano supstituenta u N-(hidroksi)-karboksimidamidni supstituent (amidoksimni supstituent) može se upotrijebiti kako bi se izvršilo to pretvaranje.

S druge strane, ako se želi proizvesti spojeve formule I u kojima je  $R^4$  5-amino-[1,2,4]oksadiazolni prsten, prethodno spomenuti spojevi formule I u kojima je  $R^4$  N-(hidroksi)-karboksimidamidni supstituent mogu se upotrijebiti kao početni materijali. Spojevi formule I u kojima je  $R^4$  N-(hidroksi)-karboksimidamidni supstituent mogu se obraditi s N-cijanopiperidinom kako bi se dobili spojevi formule I u kojima je  $R^4$  5-amino-[1,2,4]oksadiazolni prsten (*Nippon Kagaku Kaishi* **1987**, 10, 1807-1812).

Ako se želi proizvesti spojeve formule I u kojima je  $R^4$  5-metil-[1,2,4]oksadiazolni prsten, prethodno spomenuti spojevi formule I u kojima je  $R^4$  N-(hidroksi)-karboksimidamidni supstituent također se mogu upotrijebiti kao početni materijali. Spojevi formule I u kojima je  $R^4$  N-(hidroksi)-karboksimidamidni supstituent mogu se obraditi s octenim anhidridom kako bi se dobili spojevi formule I u kojima je  $R^4$  5-metil-[1,2,4]oksadiazolni prsten. (*J. Med. Chem.* **1991**, 34, 2726-2735).

Ako se želi proizvesti spojeve formule I u kojima je  $R^4$  (cijano-hidroksiimino-metil)supstituent, prethodno spomenuti spojevi formule X u kojima je  $R^4$  metil i u kojima je amino skupina zaštićena kao *tert*-butil karbamat mogu se upotrijebiti kao početni materijali. *tert*-Butil ester 5-(metil)heteroaromatske-2-karbaminske kiseline može se zatim brominirati kako bi se dobio *tert*-butil ester 5-(bromometil)heteroaromatske-2-karbaminske kiseline. Bilo koji uobičajeni postupak benzilnog brominiranja može se upotrijebiti kako bi se izvršilo to pretvaranje. Rezultirajući 5-(bromometil)supstituent može se zatim pretvoriti u odgovarajući 5-(cijanometil)supstituent. U ovoj reakciji, bilo koji

60

uobičajeni postupak za nukleofilno premještanje benzilnog bromida sa sredstvom za prenošenje cijano skupine može se upotrijebiti kako bi se izvršilo to pretvaranje. Deprotektiranje *tert*-butil karbamata u standardnim uvjetima može dati željene amino heteroaromatske spojeve formule X u kojima je R<sup>4</sup> cijanometil. Rezultirajući spojevi formule X u kojima je R<sup>4</sup> mogu se zatim kondenzirati sa spojevima formule IX putem uobičajenog peptidnog vezanja kako bi se proizveli željeni spojevi formule I u kojima je R<sup>4</sup> cijanometil. Pri izvodenju ove reakcije, bilo koji uobičajeni postupak kondenziranja primarnog amina s karboksilnom kiselinom može se upotrijebiti kako bi se izvršilo to pretvaranje. Jednom kada su dostupni spojevi formule I u kojima je R<sup>4</sup> cijanometil, cijanometilni supstituent može se zatim pretvoriti su spojeve formule I u kojima je R<sup>4</sup> (cijano-hidroksiimino-metil) supstituent. Bilo koji uobičajeni postupak pretvaranja cijanometilnog supstituenta u (cijano-hidroksiimino-metil) supstituent može se upotrijebiti kako bi se izvršilo to pretvaranje (US4539328).

Ako se želi proizvesti spojeve formule I u kojima je R<sup>4</sup> 2- hidroksietil tio supstituent ili 2-metoksietil tio supstituent prethodno spomenuti spojevi formule I u kojima je R<sup>4</sup> bromo mogu se upotrijebiti kao početni materijali. Bromo supstituent u spojevima formule I može se izravno pretvoriti u spojeve formule I u kojima je R<sup>4</sup> 2-hidroksietil tio supstituent ili 2- metoksietil tio supstituent. Bilo koji uobičajeni postupak za nukleofilno premještanje aromatskog bromo supstituenta s merkptoetanolom ili 2-metoksietantiolom može se upotrijebiti kako bi se izvršilo to pretvaranje.

Ako se želi proizvesti spojeve formule I u kojima je R<sup>4</sup> 3-supstituirani-1-propin supstituent ili 4-supstituirani-1-butin supstituent, -C≡C-(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-R<sup>8</sup>, i R<sup>8</sup> je hidroksi, metoksi, ili dimetilamin i p je 1 ili 2, prethodno spomenuti spojevi formule I u kojima je R<sup>4</sup> bromo mogu se upotrijebiti kao početni materijali. Bromo supstituent u spojevima formule I može se izravno pretvoriti u spojeve formule I u kojima je R<sup>4</sup> 3-supstituirani-1-propin supstituent ili 4-supstituirani-1-butin supstituent, -C≡C-(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-R<sup>8</sup>, i R<sup>8</sup> je hidroksi, metoksi, ili dimetilamin i p je 1 ili 2. Bilo koji uobičajeni postupak za katalitičku supstituciju acetilenskog vodika (na primjer, propargil alkohola i 3-butin-1-ola) s aril bromidom, kao što je Sonogashira reakcija, može se upotrijebiti kako bi se izvršilo to pretvaranje (za općeniti osvrt, vidi Campbell, I. B. *Organocopper Reagents* 1994, 217-235).

Ako se želi proizvesti spojeve formule I u kojima je R<sup>4</sup> 4-etiniltetrahidropiran-4-ol supstituent, prethodno spomenuti spojevi formule I u kojima je R<sup>4</sup> bromo također se mogu upotrijebiti kao početni materijali. U ovom reakcijskom slijedu, tržišno dostupan tetrahidro-4H-piran-4-on može reagirati s tržišno dostupnim etinilmagnezijevim bromidom kako bi se proizveo željeni spoj s acetilenskim vodikom, 4-etiniltetrahidro-2H-piran-4-ol. Spojevi formule I u kojima je R<sup>4</sup> bromo mogu zatim reagirati s 4-etiniltetrahidro-2H-piran-4-olom kako bi se proizveli spojevi formule I u kojima je R<sup>4</sup> 4-etinil tetrahidropiran-4-ol supstituent. Bilo koji uobičajeni postupak za katalitičku supstituciju acetilenskog vodika s aril bromidom, kao što je Sonogashira reakcija, može se upotrijebiti kako bi se izvršilo to pretvaranje.

Jednom kada su dostupni spojevi formule I u kojima je R<sup>4</sup> 4-etiniltetrahidropiran-4-ol supstituent, oni se mogu pretvoriti u odgovarajuće spojeve formule I u kojima je R<sup>4</sup> 4-etiltetrahidropiran-4-ol supstituent. Heteroaromatski 4-etiniltetrahidropiran-4-ol supstituent može se reducirati kako bi se proizveo odgovarajući 4-etiltetrahidropiran-4-ol supstituent. Bilo koji uobičajeni postupak za redukciju alkina u zasićeni ugljikovodik može se upotrijebiti kako bi se izvršilo to pretvaranje.

S druge strane, ako se želi proizvesti spojeve formule I u kojima je R<sup>4</sup> -C≡C-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-OH supstituent, prethodno spomenuti spojevi formule I u kojima je R<sup>4</sup> bromo također se mogu upotrijebiti kao početni materijali. Spojevi formule I u kojima je R<sup>4</sup> bromo mogu reagirati s 2-metil-3-butin-2-olom kako bi se proizveli spojevi formule I u kojima je R<sup>4</sup> -C≡C-C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-OH supstituent. Bilo koji uobičajeni postupak za katalitičku supstituciju acetilenskog vodika s aril bromidom, kao što je Sonogashira reakcija, može se upotrijebiti kako bi se izvršilo to pretvaranje.

Ako se želi proizvesti spojeve formule I u kojima je R<sup>4</sup> N-metil sulfonamidni supstituent ili N,N-dimetil sulfonamidni supstituent, prethodno spomenuti spojevi formule I u kojima je R<sup>4</sup> metilsulfinil (metil sulfoksid) mogu se upotrijebiti kao početni materijali. Spojevi formule I u kojima je R<sup>4</sup> metilsulfinil mogu se zatim pretvoriti u spojeve formule I u kojima je R<sup>4</sup> tiol. Kako bi se izvršilo ovo pretvaranje može se primijeniti procedura u dva koraka koja uključuje preraspodjelu Pummerer metil sulfoksida pomoću trifluoroctenog anhidrida zatim hidrolizu intermedijara Pummererovoj preraspodjeli s trietilaminom i metanolom. Jednom kada su dostupni spojevi formule I u kojima je R<sup>4</sup> tiol, ti spojevi se mogu pretvoriti u spojeve formule I u kojima je R<sup>4</sup> sulfonil klorid. Bilo koji uobičajeni postupak oksidacije tiolnog supstituenta u sulfonil kloridni supstituent može se primijeniti kako bi se izvršilo ovo pretvaranje. Konačno, rezultirajući spojevi formule I u kojima je R<sup>4</sup> sulfonil klorid mogu se zatim pretvoriti u željene spojeve formule I u kojima je R<sup>4</sup> N-metil sulfonamidni supstituent ili N,N-dimetil sulfonamidni supstituent. Bilo koji uobičajeni postupak reakcije sulfonil kloridnog supstituenta s metilaminom kako bi se proizveo N-metil sulfonamidni supstituent ili s dimetilaminom kako bi se proizveo N,N-dimetil sulfonamidni supstituent može se primijeniti kako bi se izvršilo ovo pretvaranje.

Ako se želi proizvesti spojeve formule I u kojima je R<sup>4</sup> dimetoksimetil, kao početni materijali mogu se upotrijebiti sljedeći heteroaromatski spojevi: (1) U formuli I, ako je Y = CH, tada se kao početni materijal može upotrijebiti poznata

5-metilpiridin-2-karboksilna kiselina; i (2) U formuli I, ako je  $Y = N$  tada se kao početni materijal može upotrijebiti tržišno dostupna 5-metilpirazin-2-karboksilna kiselina. U ovom reakcijskom slijedu kako bi se proizveli spojevi formule I u kojima je  $R^4$  dimetoksimetil, karboksilna kiselina se može esterificirati i metilna skupina istodobno pretvoriti u N,N-dimetil-etenamin pomoću dimetilformamid dimetilacetala. Aromatska N,N-dimetil-etenaminska funkcionalna skupina može se zatim oksidativno cijepati kako bi se proizveo odgovarajući heteroaromatski aldehid. Bilo koji uobičajeni postupak oksidativnog cijepanja vinil dimetil amina u aldehid može se upotrijebiti kako bi se izvršilo ovo pretvaranje. Rezultirajući heteroaromatski aldehid može se zatim pretvoriti u odgovarajući heteroaromatski dimetil acetal. Bilo koji uobičajeni postupak za pretvaranje aldehida u dimetil acetal može se upotrijebiti kako bi se izvršilo ovo pretvaranje. Rezultirajući metil ester 5-(dimetoksimetil)heteroaromatske-2-karboksilne kiseline može se zatim pretvoriti u odgovarajuću karboksilnu kiselinu. Bilo koji uobičajeni načini hidrolize estera karboksilne kiseline u karboksilnu kiselinu u bazičnim uvjetima mogu se upotrijebiti kako bi se izvršilo ovo pretvaranje. Zatim, 5-(dimetoksimetil)heteroaromatska-2-karboksilna kiselina može se pretvoriti u odgovarajući acil azid. Bilo koji uobičajeni postupak pretvaranja karboksilne kiseline u acil azid može se primijeniti kako bi se izvršilo ovo pretvaranje. Curtiusova preraspodjela koja uključuje pirolizu rezultirajućeg acil azida u prisutnosti benzil alkohola može dati spojeve formule X u kojima je  $R^4$  dimetoksimetil i u kojima je amino skupina zaštićena kao benzil karbamat. Deprotektiranje benzil karbamata u standardnim uvjetima hidrogenacije može dati željene spojeve formule X u kojima je  $R^4$  dimetoksimetil. Rezultirajući spojevi formule X u kojima je  $R^4$  dimetoksimetil mogu se zatim kondenzirati sa spojevima formule IX putem uobičajenog vezanja peptida kako bi se proizveli željeni spojevi formule I u kojima je  $R^4$  dimetoksimetil. Pri izvođenju ove reakcije, bilo koji uobičajeni postupak kondenziranja primarnog amina s karboksilnom kiselinom može se primijeniti kako bi se izvršilo ovo pretvaranje.

Ako se želi proizvesti spojeve formule I u kojima je  $R^4$  1,3-dioksolan-2-il ili u kojima je  $R^4$  1,3-dioksan-2-il, ti spojevi mogu se pripremiti prema reakcijskom slijedu kako je opisano iznad. Kako bi se proizveli željeni ciklički acetali umjesto acikličkog dimetil acetala, u reakcijskom koraku u kojem je aromatski aldehid izoliran nakon oksidativnog cijepanja, rezultirajući aldehid može se pretvoriti bilo u željeni 1,3-dioksolan ciklički acetal ili u željeni 1,3-dioksan ciklički acetal. Bilo koji uobičajeni postupak reakcije aldehida s etilen-glikolom kako bi se proizveo 1,3-dioksolan ciklički acetal ili reakcije aldehida s 1,3-propandiolom kako bi se proizveo 1,3-dioksan ciklički acetal može se primijeniti kako bi se izvršilo ovo pretvaranje. Jednom kada su proizvedeni željeni ciklički acetali, primijenjen je preostali slijed reakcija kako je opisano iznad kako bi se proizveli spojevi formule I u kojima je  $R^4$  1,3-dioksolan-2-il ili u kojima je  $R^4$  1,3-dioksan-2-il.

Ako se želi proizvesti spojeve formule I u kojima je  $R^4$  2,2-(dimetoksi)etil, kao početni materijali mogu se upotrijebiti sljedeći heteroaromatski spojevi: (1) U formuli I, ako je  $Y = CH$ , tada se kao početni materijal može upotrijebiti poznata 5-metilpiridin-2-karboksilna kiselina; i (2) U formuli I, ako je  $Y = N$  tada se kao početni materijal može upotrijebiti tržišno dostupna 5-metilpirazin-2-karboksilna kiselina. U ovom reakcijskom slijedu kako bi se proizveo spojevi formule I u kojima je  $R^4$  2,2-(dimetoksi)etil, karboksilna kiselina se može esterificirati i metilna skupina istodobno pretvoriti u N,N-dimetil-etenamin pomoću dimetilformamid dimetilacetala. N,N-dimetil-etenaminska funkcionalna skupina može se zatim hidrolizirati kako bi se proizveo odgovarajući aldehid. Bilo koji uobičajeni postupak hidrolize enamina u aldehid može se primijeniti kako bi se izvršilo ovo pretvaranje. Rezultirajući heteroaromatski acetaldehid može se zatim pretvoriti u odgovarajući dimetil acetal. Bilo koji uobičajeni postupak za pretvaranje aldehida u dimetil acetal može se primijeniti kako bi se izvršilo ovo pretvaranje. Rezultirajući metil ester 5-[2,2-(dimetoksi)etil]heteroaromatske-2-karboksilne kiseline može se zatim pretvoriti u odgovarajuću karboksilnu kiselinu. Bilo koji uobičajeni načini hidrolize estera karboksilne kiseline u karboksilnu kiselinu u bazičnim uvjetima mogu se primijeniti kako bi se izvršilo ovo pretvaranje. Zatim, 5-[2,2-(dimetoksi)etil]heteroaromatska-2-karboksilna kiselina može se pretvoriti u odgovarajući acil azid. Bilo koji uobičajeni postupak za pretvaranje karboksilne kiseline u acil azid može se primijeniti kako bi se izvršilo ovo pretvaranje. Curtiusova preraspodjela koja uključuje pirolizu rezultirajućeg acil azida u prisutnosti benzil alkohola može dati spojeve formule X u kojima je  $R^4$  2,2-(dimetoksi)etil i u kojima je amino skupina zaštićena kao benzil karbamat. Deprotektiranje benzil karbamata u standardnim uvjetima hidrogenacije može dati željene spojeve formule X u kojima je  $R^4$  2,2-(dimetoksi)etil. Rezultirajući spojevi formule X u kojima je  $R^4$  2,2-(dimetoksi)etil mogu se zatim kondenzirati sa spojevima formule IX putem uobičajenog vezanja peptida kako bi se proizveli željeni spojevi formule I u kojima je  $R^4$  2,2-(dimetoksi)etil. Pri izvođenju ove reakcije, bilo koji uobičajeni postupak kondenziranja primarnog amina s karboksilnom kiselinom može se primijeniti kako bi se izvršilo ovo pretvaranje.

Ako se želi proizvesti spojeve formule I u kojima je  $R^4$  (1,3-dioksolan-2-il)metil ili u kojima je  $R^4$  (1,3-dioksan-2-il)metil, ti spojevi se mogu pripremiti prema reakcijskom slijedu opisanom iznad. Kako bi se proizveli željeni ciklički acetali umjesto acikličkog dimetil acetala, u reakcijskom koraku u kojem je heteroaromatski aldehid izoliran nakon hidrolize, rezultirajući acetaldehid može se pretvoriti ili u željeni 1,3-dioksolan ciklički acetal ili u željeni 1,3-dioksan ciklički acetal. Bilo koji uobičajeni postupak reakcije aldehida s etilen glikolom kako bi se proizveo 1,3-dioksolan ciklički acetal ili reakcije aldehida s 1,3-propandiolom kako bi se proizveo 1,3-dioksan ciklički acetal može se primijeniti kako bi se izvršilo ovo pretvaranje. Jednom kada su proizvedeni ciklički acetali, preostali slijed reakcija kako



je opisano iznad primijenjen je za proizvodnju spojeva formule I u kojima je R<sup>4</sup> (1,3-dioksolan-2-il)metil ili u kojima je R<sup>4</sup> (1,3-dioksan-2-il)metil.

Ako se želi proizvesti spojeve formule I u kojima je R<sup>4</sup> (2,3-dihidroksi-propoksil) supstituent, kao početni materijali mogu se upotrijebiti sljedeći poznati heteroaromatski spojevi: (1) U formuli I, ako je Y = CH, tada se kao početni materijal može upotrijebiti metil ester 5-kloro-piridin-2-karboksilne kiseline, koji se može pripremiti prema *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 3719-3722; i (2) U formuli I, ako je Y = N tada se kao početni materijal može upotrijebiti tržišno dostupan metil 5-kloropirazin-2-karboksilat. U ovom reakcijskom slijedu, 5-kloro supstituent može se premjestiti kako bi se proizveo 5-aliloksi supstituent, i supstituent metil ester 2-karboksilne kiseline može se hidrolizirati kako bi se istodobno proizvela 2-karboksilna kiselina pomoću alil alkohola i kalijeva hidroksida u uvjetima zagrijavanja, poželjno od 90°C do 100°C. Zatim, 5-[aliloksi]heteroaromatska-2-karboksilna kiselina može se pretvoriti u odgovarajući acil azid. Bilo koji uobičajeni postupak za pretvaranje karboksilne kiseline u acil azid može se primijeniti kako bi se izvršilo ovo pretvaranje. Curtiusova preraspodjela koja uključuje pirolizu rezultirajućeg acil azida u prisutnosti *tert*-butil alkohola može dati spojeve formule X u kojima je R<sup>4</sup> aliloksi supstituent i gdje je amino skupina zaštićena kao *tert*-butil karbamat. Deprotektiranje *tert*-butil karbamata u standardnim kiselinskim uvjetima može dati željene spojeve formule X u kojima je R<sup>4</sup> aliloksi supstituent. Rezultirajući spojevi formule X u kojima je R<sup>4</sup> aliloksi supstituent mogu se zatim kondenzirati sa spojevima formule IX putem uobičajenog vezanja peptida kako bi se proizveli željeni spojevi formule I u kojima je R<sup>4</sup> aliloksi supstituent. Pri izvođenju ove reakcije, bilo koji uobičajeni postupak kondenziranja primarnog amina s karboksilnom kiselinom može se primijeniti kako bi se izvršilo ovo pretvaranje. Jednom kada su dostupni spojevi formule I u kojima je R<sup>4</sup> aliloksi, oni se mogu pretvoriti u željene spojeve formule I u kojima je R<sup>4</sup> [2(S), 3-dihidroksi-propoksil] supstituent, [2(R), 3-dihidroksi-propoksil]supstituent, ili (2,3-dihidroksi-propoksil)supstituent. Aliloksi supstituent može se podvrgnuti uvjetima Sharplesove asimetrične dihidroksilacije kako bi se proizveli željeni kiralni dioli (*Chem. Rev.* **1994**, *94*, 2483-2547; *J. Chem.Soc., Perkin Trans. I*, **1999**, 3015-3018). The compounds of formuSpojevi formule I u kojima je R<sup>4</sup> aliloksi može se podvrgnuti uobičajenim uvjetima Sharplesove asimetrične dihidroksilacije pomoću (DHQD)<sub>2</sub>PHAL [hidrokinidin 1,4-ftalazindiil dietera] kako bi se proizveli željeni spojevi formule I u kojima je R<sup>4</sup> [2(S), 3-dihidroksi-propoksil]supstituent. S druge strane, spojevi formule I u kojima je R<sup>4</sup> aliloksi mogu se podvrgnuti uvjetima Sharplesove asimetrične dihidroksilacije pomoću (DHQ)<sub>2</sub>PHAL [hidrokinin 1,4-ftalazindiil dieter] kako bi se proizveli željeni spojevi formule I u kojima je R<sup>4</sup> [2(R), 3-dihidroksi-propoksil] supstituent. Ako se spojevi formule I u kojima je R<sup>4</sup> aliloksi podvrgnu uvjetima uobičajene neasimetrične dihidroksilacije, mogu se proizvesti racemski dioli formule I u kojima je R<sup>4</sup> (2,3-dihidroksi-propoksil)supstituent. U skladu s ovim izumom, povoljna stereokonfiguracija na kiralnom centru s hidroksilnom funkcionalnom skupinom je "R".

Ako se želi proizvesti spojeve formule I u kojima je R<sup>4</sup> (2,3-dihidroksi-propil)supstituent, poznati amino heteroaromatski spojevi formule X u kojima je R<sup>4</sup> bromo mogu se upotrijebiti kao početni materijali. U ovom reakcijskom slijedu, bromo supstituent može se izravno pretvoriti u spojeve formule X u kojima je R<sup>4</sup> alil supstituent. Reakcija Stilleovog vezanja posredovana paladijem heteroaromatskog bromo supstituenta s tržišno dostupnim aliltri-*n*-butilkositrom može se primijeniti kako bi se izvršilo ovo pretvaranje. Rezultirajući spojevi formule X u kojima je R<sup>4</sup> alil supstituent može se zatim kondenzirati sa spojevima formule IX putem uobičajenog vezanja peptida kako bi se proizveli željeni spojevi formule I u kojima je R<sup>4</sup> alil supstituent. Pri izvođenju ove reakcije, bilo koji uobičajeni postupak kondenziranja primarnog amina s karboksilnom kiselinom može se primijeniti kako bi se izvršilo ovo pretvaranje. Jednom kada su dostupni spojevi formule I u kojima je R<sup>4</sup> alil, oni se mogu pretvoriti u željene spojeve formule I u kojima je R<sup>4</sup> [2(R), 3-dihidroksi-propil]supstituent, [2(S), 3-dihidroksi-propil] supstituent, ili (2,3-dihidroksi-propil)supstituent. Alilni supstituent može se podvrgnuti uvjetima Sharplesove asimetrične dihidroksilacije kako bi se proizveli željeni kiralni dioli. Spojevi formule I u kojima je R<sup>4</sup> alil mogu se podvrgnuti uobičajenim uvjetima Sharplesove asimetrične dihidroksilacije pomoću (DHQD)<sub>2</sub>PHAL kako bi se proizveli željeni spojevi formule I u kojima je R<sup>4</sup> [2(R), 3-dihidroksi-propil]supstituent. S druge strane, spojevi formule I u kojima je R<sup>4</sup> alil mogu se podvrgnuti uvjetima Sharplesove asimetrične dihidroksilacije pomoću (DHQ)<sub>2</sub>PHAL kako bi se proizveli željeni spojevi formule I u kojima je R<sup>4</sup> [2(S), 3-dihidroksi-propil]supstituent. Ako se spojevi formule I u kojima je R<sup>4</sup> alil podvrgnu uvjetima uobičajene neasimetrične dihidroksilacije, mogu se proizvesti racemski dioli formule I u kojima je R<sup>4</sup> (2,3-dihidroksi-propoksil)supstituent. U skladu s ovim izumom, povoljna stereokonfiguracija na kiralnom centru s hidroksilnom funkcionalnom skupinom je "R".

Ako se želi proizvesti spojeve formule I u kojima je R<sup>4</sup> (1,2-dihidroksi-etil)supstituent, poznati amino heteroaromatski spojevi formule X u kojima je R<sup>4</sup> bromo također se mogu upotrijebiti kao početni materijali. U ovom reakcijskom slijedu, bromo supstituent može se izravno pretvoriti u spojeve formule X u kojima je R<sup>4</sup> vinil supstituent. Reakcija Stilleovog vezanja posredovana paladijem heteroaromatskog bromo supstituenta s tržišno dostupnim viniltri-*n*-butil kositrom može se primijeniti kako bi se izvršilo ovo pretvaranje. Rezultirajući spojevi formule X u kojima je R<sup>4</sup> vinil supstituent mogu se zatim kondenzirati sa spojevima formule IX putem uobičajenog vezanja peptida kako bi se proizveli željeni spojevi formule I u kojima je R<sup>4</sup> vinil supstituent. Pri izvođenju ove reakcije, bilo koji uobičajeni postupak kondenziranja primarnog amina s karboksilnom kiselinom može se primijeniti kako bi se izvršilo ovo pretvaranje. Jednom kada su dostupni spojevi formule I u kojima je R<sup>4</sup> vinil, oni se mogu pretvoriti u željene spojeve formule I u

kojima je R<sup>4</sup> [1(R), 2-dihidroksietil]supstituent, [1(S), 2-dihidroksi-etil]supstituent, ili (1,2-dihidroksi-etil)supstituent. Vinil supstituent može se podvrći uvjetima Sharplesove asimetrične dihidroksilacije kako bi se proizveli željeni kiralni dioli. Spojevi formule I u kojima je R<sup>4</sup> vinil mogu se podvrći uvjetima Sharplesove asimetrične dihidroksilacije pomoću (DHQD)<sub>2</sub>PHAL kako bi se proizveli željeni spojevi formule I u kojima je R<sup>4</sup> [1(R), 2-dihidroksi-etil] supstituent. S druge strane, spojevi formule I u kojima je R<sup>4</sup> vinil mogu se podvrći uvjetima Sharplesove asimetrične dihidroksilacije pomoću (DHQ)<sub>2</sub>PHAL kako bi se proizveli željeni spojevi formule I u kojima je R<sup>4</sup> [1(S), 2-dihidroksi-etil] supstituent. Ako se spojevi formule I u kojima je R<sup>4</sup> vinil podvrgnu uvjetima uobičajene neasimetrične dihidroksilacije, mogu se proizvesti racemski dioli formule I u kojima je R<sup>4</sup> (1,2-dihidroksi-etil)supstituent. U skladu s ovim izumom, povoljna stereokonfiguracija na kiralnom centru s hidroksilnom funkcionalnom skupinom je "S".

Ako se želi proizvesti spojeve formule I u kojima je R<sup>4</sup> (1,2-dihidroksi-2-metil-propil)supstituent, poznati amino heteroaromatski spojevi formule X u kojima je R<sup>4</sup> bromo također se mogu upotrijebiti kao početni materijali. U ovom reakcijskom slijedu, bromo supstituent može se izravno pretvoriti u spojeve formule X u kojima je R<sup>4</sup> izobutenilni supstituent. Reakcija Stilleovog vezanja posredovana paladijem heteroaromatskog bromo supstituenta s poznatim izobuteniltri-*n*-butilkositrom može se primijeniti kako bi se izvršilo ovo pretvaranje. Rezultirajući spojevi formule X u kojima je R<sup>4</sup> izobutenilni supstituent mogu se zatim kondenzirati sa spojevima formule IX putem uobičajenog vezanja peptida kako bi se proizveli željeni spojevi formule I u kojima je R<sup>4</sup> izobutenil supstituent. Pri izvođenju ove reakcije, bilo koji uobičajeni postupak kondenziranja primarnog amina s karboksilnom kiselinom može se primijeniti kako bi se izvršilo ovo pretvaranje. Jednom kada su dostupni spojevi formule I u kojima je R<sup>4</sup> izobutenil, oni se mogu pretvoriti u željene spojeve formule I u kojima je R<sup>4</sup> [1(R), 2-dihidroksi-2-metil-propil] supstituent, a [I(S), 2-dihidroksi-2-metil-propil] supstituent, ili (1,2-dihidroksi-2-metil-propil)supstituent. Izobutenil supstituent može se podvrći uvjetima Sharplesove asimetrične dihidroksilacije kako bi se proizveli kiralni dioli. Spojevi formule I u kojima je R<sup>4</sup> izobutenil mogu se podvrći uvjetima Sharplesove asimetrične dihidroksilacije pomoću (DHQD)<sub>2</sub>PHAL kako bi se proizveli spojevi formule I u kojima je R<sup>4</sup> [1(R), 2-dihidroksi-2-metil-propil]supstituent. S druge strane, spojevi formule I u kojima je R<sup>4</sup> izobutenil mogu se podvrći uvjetima Sharplesove asimetrične dihidroksilacije pomoću (DHQ)<sub>2</sub>PHAL kako bi se proizveli željeni spojevi formule I u kojima je R<sup>4</sup> [1(S), 2-dihidroksi-2-metil-propil] supstituent. Ako se spojevi formule I u kojima je R<sup>4</sup> izobutenil podvrgnu uvjetima uobičajene neasimetrične dihidroksilacije, mogu se proizvesti racemski dioli formule I u kojima je R<sup>4</sup> (1,2-dihidroksi-2-metil-propil)supstituent. U skladu s ovim izumom, povoljna stereokonfiguracija na kiralnom centru s hidroksilnom funkcionalnom skupinom je "S".

Ako se želi proizvesti amino heteroaromatske spojeve formule X u kojima je R<sup>4</sup> -NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub> (2-metoksi-etilamino) supstituent ili u kojima je R<sup>4</sup> -OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub> (2-metoksi-etoksi) supstituent, kao početni materijali mogu se upotrijebiti sljedeći poznati heteroaromatski spojevi: (1) U formuli X, ako je Y = CH, tada se kao početni materijal može upotrijebiti tržišno dostupan 5-bromo-2-nitropiridin; i (2) U formuli X, ako je Y = N tada se kao početni materijal može upotrijebiti poznati 2-bromo-5-nitropirazin, koji se može pripremiti prema *Tetrahedron* **1988**, *44*, 2977-2983. U ovom reakcijskom slijedu, bromo supstituent može se izravno pretvoriti u spojeve formule X u kojima je R<sup>4</sup> (2-metoksi-etilamino)supstituent ili u kojima je R<sup>4</sup> (2-metoksi-etoksi)supstituent. Bilo koji uobičajeni postupak za nukleofilno premještanje aromatskog bromo supstituenta s redom 2-metoksietilaminom ili 2-metoksietanolom, može se primijeniti kako bi se izvršilo ovo pretvaranje. Jednom kada budu dostupni rezultirajući 5-[2-metoksi-etilamino]-2-nitro-heteroaromatski spojevi i rezultirajući 5-[2-metoksi-etoksi]-2-nitro-heteroaromatski spojevi, nitro supstituent može se pretvoriti u amino heteroaromatske spojeve formule X u kojima je R<sup>4</sup> željeni (2-metoksi-etilamino)supstituent ili željeni (2-metoksi-etoksi) supstituent. Bilo koji uobičajeni postupak za redukciju nitro supstituenta u amino supstituent može se primijeniti kako bi se izvršilo ovo pretvaranje. Ovi spojevi formule X u kojima je R<sup>4</sup> -NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub> supstituent ili u kojima je R<sup>4</sup> -OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub> supstituent mogu se zatim kondenzirati sa spojevima formule IX putem uobičajenog vezanja peptida kako bi se proizveli željeni spojevi formule I u kojima je redom R<sup>4</sup> -NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub> supstituent ili u kojima je R<sup>4</sup> -OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub> supstituent. Pri izvođenju ove reakcije, bilo koji uobičajeni postupak kondenziranja primarnog amina s karboksilnom kiselinom može se primijeniti kako bi se izvršilo ovo pretvaranje.

Ako se želi proizvesti spojeve formule I u kojima je R<sup>4</sup> -NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH (2-hidroksi-etilamino)supstituent ili u kojima je R<sup>4</sup> -OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH (2-hidroksi-etoksi)supstituent, sljedeći poznati heteroaromatski spojevi mogu se upotrijebiti kao početni materijali: (1) U formuli X, ako je Y = CH, tada se kao početni materijal može upotrijebiti tržišno dostupan 5-bromo-2-nitropiridin; i (2) U formuli X, ako je Y = N tada se kao početni materijal može upotrijebiti poznati 2-bromo-5-nitropirazin. U ovom reakcijskom slijedu, bromo supstituent može se izravno pretvoriti u spojeve formule X u kojima je R<sup>4</sup> [2-(tetrahidropiran-2-iloksi)-etilamino]supstituent ili u kojima je R<sup>4</sup> [2-(tetrahidropiran-2-iloksi)-etoksi]supstituent. Bilo koji uobičajeni postupak za nukleofilno premještanje aromatskog bromo supstituenta s redom poznatim 2-tetrahidropiran-2-iloksi-etilaminom (*J. Med. Chem.* **1999**, *42*, 1587-1603) ili tržišno dostupnim 2-(2-hidroksietoksi)tetrahidropiranom, može se primijeniti kako bi se izvršilo ovo pretvaranje. Jednom kada budu dostupni 5-[2-(tetrahidropiran-2-iloksi)-etilamino]-2-nitro-heteroaromatski spojevi i rezultirajući 5-[2-(tetrahidropiran-2-iloksi)-etoksi]-2-nitro-heteroaromatski spojevi, nitro supstituent može se pretvoriti u amino heteroaromatske spojeve formule X u kojima je R<sup>4</sup> [2-(tetrahidropiran-2-iloksi)-etilamino]supstituent ili [2-(tetrahidropiran-2-iloksi)-etoksi]supstituent. Bilo koji uobičajeni postupak za redukciju nitro supstituenta u amino supstituent može se primijeniti kako bi se izvršilo ovo pretvaranje. Ovi spojevi formule X u kojima je R<sup>4</sup> [2-(tetrahidropiran-2-iloksi)-etilamino]supstituent ili [2-(tetrahidro

piran-2-iloksi)-etoksi] supstituent mogu se zatim kondenzirati sa spojevima formule IX putem uobičajenog vezanja peptida kako bi se proizveli željeni spojevi formule I u kojima je  $R^4$  redom [2-(tetrahidropiran-2-iloksi)-etilamino] supstituent ili [2-(tetrahidropiran-2-iloksi)-etoksi] supstituent. Pri izvođenju ove reakcije, bilo koji uobičajeni postupak bilo koji uobičajeni postupak kondenziranja primarnog amina s karboksilnom kiselinom može se primijeniti kako bi se izvršilo ovo pretvaranje. Jednom kada su dostupni spojevi formule I u kojima je  $R^4$  [2-(tetrahidropiran-2-iloksi)-etil amino]supstituent ili [2-(tetrahidropiran-2-iloksi)-etoksi], oni se mogu pretvoriti u željene spojeve formule I u kojima je  $R^4$  -NHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH (2-hidroksi-etilamino)supstituent ili u kojima je  $R^4$  -OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH (2-hidroksi-etoksi)supstituent. Bilo koji uobičajeni postupak za deprotektiranje tetrahidropiranil etera kako bi se proizvela hidroksi skupina može se primijeniti kako bi se izvršilo ovo pretvaranje

Ako se želi proizvesti amino heteroaromatske spojeve formule X u kojima je  $R^4$  metansulfonilamino supstituent, sljedeći poznati heteroaromatski spojevi mogu se upotrijebiti kao početni materijali: (1) U formuli X, ako je Y = CH, tada se kao početni materijal može upotrijebiti tržišno dostupan 5-bromo-2-nitropiridin; i (2) U formuli X, ako je Y = N tada se kao početni materijal može upotrijebiti poznati 2-bromo-5-nitropirazin. U ovom reakcijskom slijedu, bromo supstituent može se izravno pretvoriti u spojeve formule X u kojima je  $R^4$  metansulfonilamino supstituent. Bilo koji uobičajeni postupak za premještanje aromatskog bromo supstituenta s metansulfonamidom može se primijeniti kako bi se izvršilo ovo pretvaranje. Jednom kada su dostupni 5-[metansulfonilamino]-2-nitro-heteroaromatski spojevi, nitro supstituent može se pretvoriti u amino heteroaromatske spojeve formule X u kojima je  $R^4$  željeni metansulfonilamino supstituent. Bilo koji uobičajeni postupak za redukciju nitro supstituenta u amino supstituent može se primijeniti kako bi se izvršilo ovo pretvaranje. Ovi spojevi formule X u kojima je  $R^4$  metansulfonilamino mogu se zatim kondenzirati sa spojevima formule IX putem uobičajenog vezanja peptida kako bi se proizveli željeni spojevi formule I u kojima je  $R^4$  metansulfonilamino supstituent. Pri izvođenju ove reakcije, bilo koji uobičajeni postupak kondenziranja primarnog amina s karboksilnom kiselinom može se primijeniti kako bi se izvršilo ovo pretvaranje.

Ako se želi proizvesti amino heteroaromatske spojeve formule X u kojima je  $R^4$  dimetilamino, kao početni materijali mogu se upotrijebiti sljedeći poznati heteroaromatski spojevi: (1) U formuli X, ako je Y = CH, tada se kao početni materijal može upotrijebiti tržišno dostupan 5-bromo-2-nitropiridin; i (2) U formuli X, ako je Y = N tada se kao početni materijal može upotrijebiti poznati 2-bromo-5-nitropirazin. U ovom reakcijskom slijedu, bromo supstituent može se izravno pretvoriti u spojeve formule X u kojima je  $R^4$  dimetilamino. Bilo koji uobičajeni postupak za nukleofilno premještanje aromatskog bromo supstituenta s dimetilaminom može se primijeniti kako bi se izvršilo ovo pretvaranje. Jednom kada su dostupni rezultirajući 5-[dimetilamino]-2-nitro-heteroaromatski spojevi, nitro supstituent može se pretvoriti u heteroaromatske amine formule X u kojima je  $R^4$  dimetilamino. Bilo koji uobičajeni postupak za redukciju nitro supstituenta u amino supstituent može se primijeniti kako bi se izvršilo ovo pretvaranje. Ovi spojevi formule X u kojima je  $R^4$  dimetilamino mogu se zatim kondenzirati sa spojevima formule IX putem uobičajenog vezanja peptida kako bi se proizveli željeni spojevi formule I u kojima je  $R^4$  dimetilamino. Pri izvođenju ove reakcije, bilo koji uobičajeni postupak kondenziranja primarnog amina s karboksilnom kiselinom može se primijeniti kako bi se izvršilo ovo pretvaranje.

Ako se želi proizvesti amino heteroaromatske spojeve formule X u kojima je  $R^4$  (dimetilamino)metil, kao početni materijali mogu se koristiti sljedeći poznati heteroaromatski spojevi: (1) U formuli X, ako je Y = CH, tada se kao početni materijal može upotrijebiti 5-metilpiridin-2-karboksilna kiselina; i (2) U formuli X, ako je Y = N tada se kao početni materijal može upotrijebiti tržišno dostupna 5-metilpirazin-2-karboksilna kiselina. U reakcijskom slijedu kako bi se proizveli spojevi formule X u kojima je  $R^4$  (dimetilamino)metil, karboksilna kiselina može se pretvoriti u odgovarajući metil ester. Bilo koji uobičajeni postupak esterifikacije za pretvaranje karboksilne kiseline u metil ester karboksilne kiseline može se primijeniti kako bi se izvršilo ovo pretvaranje.

Metil ester 5-(metil)heteroaromatske-2-karboksilne kiseline tada se može brominirati kako bi se dobio metil ester 5-(bromometil) heteroaromatske-2-karboksilne kiseline. Bilo koji uobičajeni postupak benzilnog brominiranja može se primijeniti kako bi se izvršilo ovo pretvaranje. Rezultirajući bromometilni supstituent tada se može pretvoriti u odgovarajući (dimetilamino)metilni supstituent. U toj reakciji, bilo koji uobičajeni postupak za nukleofilno premještanje benzilnog bromida s dimetilaminom može se primijeniti kako bi se izvršilo ovo pretvaranje. Rezultirajući metil ester 5-[(dimetilamino)metil] heteroaromatske-2-karboksilne kiseline tada se može pretvoriti u odgovarajuću karboksilnu kiselinu. Bilo koji uobičajeni način hidroliziranja estera karboksilne kiseline u karboksilnu kiselinu može se primijeniti kako bi se izvršilo ovo pretvaranje. Sljedeće, 5-[(dimetilamino)metil] heteroaromatska-2-karboksilna kiselina može se pretvoriti u odgovarajući acil azid. Bilo koji uobičajeni postupak za pretvaranje karboksilne kiseline u acil azid može se primijeniti kako bi se izvršilo ovo pretvaranje. Curtiusova preraspodjela koje uključuje pirolizu rezultirajućeg acil azida u prisutnosti benzilnog alkohola može dati spojeve formule X u kojima je  $R^4$  (dimetilamino)metil i u kojima je amino skupina zaštićena kao benzil karbamat. Deprotektiranje benzil karbamata pod standardnim uvjetima hidrogeniranja može pružiti željene amino heteroaromatske spojeve formule X u kojima je  $R^4$  (dimetilamino)metil. Rezultirajući spojevi formule X u kojima je  $R^4$  (dimetilamino)metil mogu se onda kondenzirati sa spojevima formule IX putem uobičajenog peptidnog vezanja kako bi se proizveli željeni spojevi formule I u kojima je  $R^4$  (dimetilamino)metil. Pri

izvođenju ove reakcije, bilo koji uobičajeni postupak kondenzacije primarnog amina s karboksilnom kiselinom može se primijeniti kako bi se izvršilo ovo pretvaranje.

5 Ako se želi proizvesti amino heteroaromatske spojeve formule X u kojima je  $R^4$  is 2-(dimetilamino)etil, sljedeći poznati heteroaromatski spojevi mogu se upotrijebiti kao početni materijali: (1) U formuli X, ako je  $Y = CH$ , onda se poznata 5-metilpiridin-2-karboksilna kiselina može upotrijebiti kao početni materijal; i (2) U formuli X, ako je  $Y = N$  onda se tržišno dostupna 5-metilpirazin-2-karboksilna kiselina može upotrijebiti kao početni materijal. U tom reakcijskom slijedu kako bi se proizveli spojevi formule X u kojima je  $R^4$  2-(dimetilamino)etil, karboksilna kiselina može se esterificirati i metilna skupina može se pretvoriti u *N,N*-dimetil-etenamin istodobno upotrebljavajući dimetilformamid dimetilacetal. Heteroaromatski *N,N*-dimetil-etenaminski supstituent može se tada reducirati kako bi se proizveo odgovarajući heteroaromatski 2-(dimetilamino)etilni supstituent. Bilo koji uobičajeni postupak za redukciju dvostruke veze ugljik-ugljik u zasićeni ugljikovodik može se primijeniti kako bi se izvršilo ovo pretvaranje. Rezultirajući metil ester 5-[2-(dimetilamino)etil]heteroaromatske-2-karboksilne kiseline tada se može pretvoriti u odgovarajuću karboksilnu kiselinu. Bilo koji uobičajeni način hidroliziranja estera karboksilne kiseline u karboksilnu kiselinu može se primijeniti kako bi se izvršilo ovo pretvaranje. Zatim, 5-[2-(dimetilamino)etil] heteroaromatska-2-karboksilna kiselina može se pretvoriti u odgovarajući acil azid. Bilo koji uobičajeni postupak za pretvaranje karboksilne kiseline u acil azid može se primijeniti kako bi se izvršilo ovo pretvaranje. Curtiusova preraspodjela koje uključuje pirolizu rezultirajućeg acil azida u prisutnosti benzilnog alkohola može dati spojeve formule X u kojima je  $R^4$  2-(dimetilamino)etil i u kojima je amino skupina zaštićena kao benzil karbamat. Deprotektiranje benzil karbamata pod standardnim uvjetima hidrogenacije može dati željene amino heteroaromatske spojeve formule X u kojima je  $R^4$  2-(dimetilamino)etil. Rezultirajući spojevi formule X u kojima je  $R^4$  2-(dimetilamino)etil mogu se onda kondenzirati sa spojevima formule IX putem uobičajenog peptidnog vezanja kako bi se proizveli željeni spojevi formule I u kojima je  $R^4$  2-(dimetilamino)etil. Pri izvođenju ove reakcije, bilo koji uobičajeni postupak kondenzacije primarnog amina s karboksilnom kiselinom može se primijeniti kako bi se izvršilo ovo pretvaranje.

25 Ako se želi proizvesti spojeve formule I u kojima je  $R^4$  3-(dimetilamino)propil, spojevi formule I u kojima je  $R^4$  bromo mogu se upotrijebiti kao početni materijali. U ovom reakcijskom slijedu, prijespomenući poznati spojevi formule X u kojima je  $R^4$  bromo mogu se kondenzirati sa spojevima formule IX putem uobičajenog peptidnog vezanja kako bi se proizveli željeni spojevi formule I u kojima je  $R^4$  bromo. Pri izvođenju ove reakcije, bilo koji uobičajeni postupak kondenzacije primarnog amina s karboksilnom kiselinom može se primijeniti kako bi se izvršilo ovo pretvaranje. Jednom kada su dostupni spojevi formule I u kojima je  $R^4$  bromo, bromo supstituent tada se može pretvoriti u spojeve formule I u kojima je  $R^4$  3-(dimetilamino)-1-propin supstituent. Bilo koji uobičajeni postupak za katalitičku supstituciju acetilenskog vodika 1-dimetilamino-2-propina s aril bromidom, kao što je Sonogashira reakcija, može se primijeniti kako bi se izvršilo ovo pretvaranje. Jednom kada su dostupni spojevi formule I u kojima je  $R^4$  3-(dimetilamino)-1-  
35 -propin, može ih se pretvoriti u željene spojeve formule I u kojima je  $R^4$  3-(dimetilamino) propil. Heteroaromatski 3-(dimetilamino)-1-propin supstituent može se reducirati kako bi se proizveo odgovarajući heteroaromatski 3-(dimetilamino) propil supstituent. Bilo koji uobičajeni postupak za redukciju alkina u zasićeni ugljikovodik može se primijeniti kako bi se izvršilo ovo pretvaranje.

40 Ako se želi proizvesti spojeve formule I u kojima je  $R^4$  formil supstituent, prijespomenući spojevi formule I u kojima je  $R^4$  bromo mogu se upotrijebiti kao početni materijali. Jednom kada su dostupni spojevi formule I u kojima je  $R^4$  bromo, bromo supstituent tada se može pretvoriti u spojeve formule I u kojima je  $R^4$  formil supstituent. Bilo koji uobičajeni postupak za karbonilaciju aril bromida može se primijeniti kako bi se izvršilo ovo pretvaranje.

45 Ako se želi proizvesti spojeve formule I u kojima je  $R^4$  sekundarni alkoholni supstituent koji odgovara  $-CH(OH)-R^7$  i  $R^7$  je niži alkil, prijespomenući spojevi formule I u kojima je  $R^4$  formil supstituent mogu se upotrijebiti kao početni materijali. U ovom reakcijskom slijedu, formil supstituent može se izravno pretvoriti u spojeve formule I u kojima je  $R^4$  sekundarni alkoholni supstituent koji odgovara  $-CH(OH)-R^7$  i  $R^7$  je niži alkil. Bilo koji uobičajeni postupak za pretvaranje aldehida u sekundarni alkohol, kao što je Grignardova reakcija, može se primijeniti kako bi se izvršilo ovo pretvaranje.

Jednom kada su dostupni spojevi formule I u kojima je  $R^4$   $-CH(OH)-R^7$  i  $R^7$  je niži alkil, sekundarni alkoholni supstituent tada se može pretvoriti u željene spojeve formule I u kojima je  $R^4$   $-C(=O)-R^{11}$  i  $R^{11}$  je niži alkil. Bilo koji uobičajeni postupak oksidacije alkoholnog supstituenta u ketonski supstituent može se primijeniti kako bi se izvršilo ovo pretvaranje.

Jednom kada su dostupni spojevi formule I u kojima je  $R^4$   $-C(=O)-R^{11}$  i  $R^{11}$  je niži alkil, ketonski supstituent tada se može pretvoriti u željene spojeve formule I u kojima je  $R^4$   $-C(=N O H)-R^t$  i  $R^t$  je niži alkil. Bilo koji uobičajeni postupak pretvaranja ketonskog supstituenta u oksimni supstituent može se primijeniti kako bi se izvršilo ovo pretvaranje.

U drugu ruku, ako se želi proizvesti spojeve formule I u kojima je  $R^4$  cijanohidrin supstituent koji odgovara  $-\text{CH}(\text{OH})-\text{R}^7$  i  $\text{R}^7$  je cijano, prije spomenuti spojevi formule I u kojima je  $\text{R}^4$  formil supstituent mogu se također upotrijebiti kao početni materijali. U ovom reakcijskom slijedu, formil supstituent može se izravno pretvoriti u spojeve formule I u kojima je  $\text{R}^4$  cijanohidrin supstituent koji odgovara  $-\text{CH}(\text{OH})-\text{R}^7$  i  $\text{R}^7$  je cijano. Bilo koji uobičajeni postupak za pretvaranje aldehid supstituenta u cijanohidrin supstituent može se primijeniti kako bi se izvršilo ovo pretvaranje. Jednom kada su dostupni spojevi formule I u kojima je  $\text{R}^4$  cijanohidrin, cijano supstituent tada se može pretvoriti u spojeve formule I u kojima je  $\text{R}^4$  jednak  $-\text{CH}(\text{OH})-\text{R}^7$  i  $\text{R}^7$  je  $-\text{C}(=\text{O})\text{NH}_2$ . Bilo koji uobičajeni postupak za hidrolizu nitrila u amid može se primijeniti kako bi se izvršilo ovo pretvaranje.

Ako se želi proizvesti spojeve formule I u kojima je  $\text{R}^4$  (2,4-dioksotiazolidin-5-ilmetil) supstituent, prije spomenuti spojevi formule I u kojima je  $\text{R}^4$  formil supstituent mogu se upotrijebiti kao početni materijali. U ovom reakcijskom slijedu, formil supstituent može reagirati s 2,4-tiazolidindionom čime se dobivaju odgovarajući spojevi formule I u kojima je  $\text{R}^4$  (2,4-dioksotiazolidin-5-ilidenmetil) supstituent (J. Med. Chem. 1998, 41, 1619-1630; PCT Intl. Appl. 9743283, 20. 11. 1997). Spojevi formule I u kojima je  $\text{R}^4$  (2,4-dioksotiazolidin-5-ilidenmetil) supstituent tada se može pretvoriti u željene spojeve formule I u kojima je  $\text{R}^4$  (2,4-dioksotiazolidin-5-ilmetil) supstituent redukcijom dvostruke veze ugljik-ugljik upotrebljavajući dietil ester 2,6-dimetil-1,4-dihidro-piridin-3,5-dikarboksilne kiseline i silikagel u toluenu.

Ako se želi proizvesti spojeve formule I u kojima je  $\text{R}^4$  (2,5-dioksoimidazolidin-4-ilmetil) supstituent, prije spomenuti spojevi formule I u kojima je  $\text{R}^4$  formil supstituent mogu se također upotrijebiti kao početni materijali. U ovom reakcijskom slijedu, formil supstituent može reagirati s hidantoinom čime se dobivaju odgovarajući spojevi formule I u kojima je  $\text{R}^4$  (2,5-dioksoimidazolidin-4-ilidenemetil) supstituent (*Egyptian Journal of Chemistry* 1987, 30, 281-294). Spojevi formule I u kojima je  $\text{R}^4$  (2,5-dioksoimidazolidin-4-ilidenemetil) supstituent tada se mogu pretvoriti u željene spojeve formule I u kojima je  $\text{R}^4$  (2,5-dioksoimidazolidin-4-ilmetil) supstituent katalitičkom hidrogenacijom dvostruke veze ugljik-ugljik.

Ako se želi proizvesti spojeve formule I u kojima je  $\text{R}^4$  metilhidantoin supstituent, poznati amino heteroaromatski spojevi formule X u kojima je  $\text{R}^4$  bromo mogu se upotrijebiti kao početni materijali (ako je  $\text{Y} = \text{CH}$ , onda je spoj formule X tržišno dostupni 2-amino-5-bromopiridin; ako je  $\text{Y} = \text{N}$ , onda je spoj formule X poznati 2-amino-5-bromo pirazin. U ovom reakcijskom slijedu, amino skupina može se protektirati uporabom bilo koje uobičajene amino zaštitne skupine koja se može rascijepiti kako bi se dobila slobodna amino skupina, pri čemu je poželjna skupina trimetilacetil amino zaštitna skupina. Jednom kad je amino skupina protektirana, bromo supstituent može se izravno pretvoriti u spojeve formule X u kojima je  $\text{R}^4$  acetil supstituent i u kojima je amino skupina protektirana kao trimetilacetil amid. Paladijem posredovana Stille reakcija vezanja heteroaromatskog bromo supstituenta s tržišno dostupnim 1-etoksivinil -tri-n-butilkositrom nakon čega slijedi kiselinska hidroliza intermedijarnog etil enol etera može se primijeniti kako bi se izvršilo ovo pretvaranje (Synthesis 1997, 1446-1450). Zatim, spojevi formule X u kojima je  $\text{R}^4$  acetil supstituent i u kojima je amino skupina protektirana kao trimetilacetil amid mogu se pretvoriti u spojeve formule X u kojima je  $\text{R}^4$  metilhidantoin supstituent u kojima je amino skupina protektirana kao trimetilacetil amid primjenom uvjeta Bucherer-Bergs reakcije (Bioorg. Med. Chem. Lett. 2001, 11 (6), 777-780). Deprotektiranje trimetilacetil amida pod standardnim bazičnim uvjetima može dati željene amino heteroaromatske spojeve formule X u kojima je  $\text{R}^4$  metilhidantoin. Rezultirajući spojevi formule X u kojima je  $\text{R}^4$  metilhidantoin mogu se tada kondenzirati sa spojevima formule IX putem uobičajenog peptidnog vezanja kako bi se proizveli željeni spojevi formule I u kojima je  $\text{R}^4$  metilhidantoin supstituent. Pri izvođenju ove reakcije, bilo koji uobičajeni postupak kondenzacije primarnog amina s karboksilnom kiselinom može se primijeniti kako bi se izvršilo ovo pretvaranje.

Ako se želi proizvesti amino heteroaromatske spojeve formule X u kojima je  $\text{R}^4$  nesupstituirani ili mono-supstituirani petero- ili šesteročlani heteroaromatski prsten povezan ugljikovim atomom u prstenu s pozicijom 5 piridinskog ili pirazinskog prstena, pri čemu spomenuti petero- ili šesteročlani heteroaromatski prsten sadrži jedan heteroatom izabran između sumpora, kisika ili dušika; spomenuti mono-supstituirani heteroaromatski prsten je mono-supstituiran na ugljikova atoma u prstenu koji je različit od spomenutog ugljikovog atoma preko kojeg je ostvarena veza, s tim da se supstituent bira iz skupine koju sačinjavaju cijano, kloro, bromo, nitro, amino, metil, metoksi ili hidroksi, poznati amino heteroaromatski spojevi formule X u kojima je  $\text{R}^4$  bromo mogu se upotrijebiti kao početni materijali (ako je  $\text{Y} = \text{CH}$ , onda je spoj formule X tržišno dostupni 2-amino-5-bromopiridin; ako je  $\text{Y} = \text{N}$ , onda je spoj formule X poznati 2-amino-5-bromopirazin). U ovom reakcijskom slijedu, bromo supstituent može se izravno pretvoriti u spojeve formule X u kojima je  $\text{R}^4$  prije spomenuti nesupstituirani ili mono-supstituirani petero- ili šesteročlani heteroaromatski prsten. Bilo koji uobičajeni postupak paladijem posredovanog vezanja aromatskog bromo supstituenta s heteroaromatskom boronskom kiselinom (kao što je Suzuki reakcija vezanja) ili s heteroaromatskim stanilnim reagensom (kao što je Stille reakcija vezanja) može se primijeniti kako bi se izvršilo ovo pretvaranje. Rezultirajući spojevi formule X u kojima je  $\text{R}^4$  željeni nesupstituirani ili mono-supstituirani petero- ili šesteročlani heteroaromatski prsten mogu se onda kondenzirati sa spojevima formule IX putem uobičajenog peptidnog vezanja kako bi se proizveli željeni spojevi formule I u kojima je  $\text{R}^4$  željeni nesupstituirani ili mono-supstituirani petero- ili šesteročlani heteroaromatski prsten povezan ugljikovim atomom u prstenu s pozicijom 5 piridinskog ili pirazinskog prstena, pri čemu spomenuti petero- ili šesteročlani

heteroaromatski prsten sadrži jedan heteroatom izabran između sumpora, kisika ili dušika; spomenuti mono-supstituirani heteroaromatski prsten ring je mono-supstituiran na poziciji ugljikova atoma u prstenu različitog od spomenutog ugljikovog atoma koji spaja ugljikov atom sa supstituentom izabranim iz skupine koju sačinjavaju cijano, kloro, bromo, nitro, amino, metil, metoksi ili hidroksi.

5

Pri izvođenju ove reakcije, bilo koji uobičajeni postupak kondenzacije primarnog amina s karboksilnom kiselinom može se primijeniti kako bi se izvršilo ovo pretvaranje. U drugu ruku, ako se želi proizvesti spojeve formule I u kojima je R<sup>4</sup> devetero- ili deseteročlani biciklički heteroaromatski prsten koji ima jedan heteroatom izabran iz skupine koju sačinjavaju kisik, dušik, ili sumpor i povezan je ugljikovim atomom u prstenu, ti spojevi mogu se pripremiti u skladu s gore opisanim reakcijskim slijedom upotrebljavajući željenu fuzioniranu heteroaromatsku boronsku kiselinu ili fuzionirane heteroaromatske stanilne reagense.

10

Ako se želi proizvesti amino heteroaromatske spojeve formule X u kojima je R<sup>4</sup> nesupstituirani ili mono-supstituirani arilni prsten koji je povezan ugljikovim atomom u prstenu s pozicijom 5 piridinskog ili pirazinskog prstena, pri čemu spomenuti arilni prsten sadrži šest ugljikovih atoma; spomenuti mono-supstituirani arilni prsten je mono-supstituiran na poziciji na ugljikovom atomu prstena različitim od spomenutog poveznog ugljikovog atoma i to supstituentom izabranim iz skupine koju sačinjavaju cijano, kloro, bromo, nitro, amino, metil, metoksi ili hidroksi, prije spomenuti poznati amino heteroaromatski spojevi formule X u kojima je R<sup>4</sup> bromo mogu se također upotrijebiti kao početni materijali. U ovom reakcijskom slijedu, bromo supstituent može se izravno pretvoriti u spojeve formule X u kojima je R<sup>4</sup> prije spomenuti nesupstituirani ili mono-supstituirani arilni prsten. Bilo koji uobičajeni postupak paladijem posredovanog vezanja aromatskog bromo supstituenta s heteroaromatskom boronskom kiselinom, kao što je Suzuki reakcija vezanja, može se primijeniti kako bi se izvršilo ovo pretvaranje. Rezultirajući spojevi formule X u kojima je R<sup>4</sup> željeni nesupstituirani ili mono-supstituirani arilni prsten može onda biti kondenziran sa spojevima formule IX putem uobičajenog peptidnog vezanja kako bi se proizveli željeni spojevi formule I u kojima je R<sup>4</sup> nesupstituirani ili mono-supstituirani arilni prsten. Pri izvođenju ove reakcije, bilo koji uobičajeni postupak kondenzacije primarnog amina s karboksilnom kiselinom može se primijeniti kako bi se izvršilo ovo pretvaranje. Jednom kada su dostupni spojevi formule I u kojima je R<sup>4</sup> mono-supstituirani arilni prsten povezan ugljikovim atomom prstena na poziciju 5 piridinskog ili pirazinskog prstena, pri čemu spomenuti arilni prsten sadrži šest ugljikovih atoma; spomenuti mono-supstituirani arilni prsten je mono-supstituiran na poziciji na ugljikovom atomu prstena različitim od spomenutog poveznog ugljikovog atoma s nitro supstituentom, ti spojevi s nitro supstituentom tada se mogu pretvoriti u odgovarajući amino supstituent. Bilo koji uobičajeni postupak za redukciju nitro skupine u amino skupinu može se primijeniti kako bi se izvršilo ovo pretvaranje. U drugu ruku, jednom kada su dostupni spojevi formule I u kojima je R<sup>4</sup> mono-supstituirani arilni prsten povezan ugljikovim atomom prstena na poziciju 5 piridinskog ili pirazinskog prstena, pri čemu spomenuti arilni prsten sadrži šest ugljikovih atoma; spomenuti mono-supstituirani arilni prsten je mono-supstituiran na poziciji na ugljikovom atomu prstena različitim od spomenutog poveznog ugljikovog atoma s metoksi supstituentom, ti spojevi s metoksi supstituentom tada se mogu pretvoriti u odgovarajući hidroksi supstituent. Bilo koji uobičajeni postupak za demetilaciju aromatske metoksi skupine u aromatsku hidroksi skupinu može se primijeniti kako bi se izvršilo ovo pretvaranje.

25

30

35

Ako se želi proizvesti amino heteroaromatske spojeve formule X u kojima je R<sup>4</sup> (tetrahydro-furan-2-il) supstituent, prije spomenuti amino heteroaromatski spojevi formule X u kojima je R<sup>4</sup> bromo mogu se također upotrijebiti kao početni materijali. U ovom reakcijskom slijedu, bromo supstituent može se izravno pretvoriti u spojeve formule X u kojima je R<sup>4</sup> (4,5-dihidro-furan-2-il) supstituent. Paladijem posredovana Stille reakcija vezanja heteroaromatskog bromo supstituenta (*Syn. Lett.* 1995, 1227-1228) s poznatim tributil (4,5-dihidro-2-furanil) stanoanom (WO 01/62233) može se primijeniti kako bi se izvršilo ovo pretvaranje. Rezultirajući amino heteroaromatski spojevi formule X u kojima je R<sup>4</sup> (4,5-dihidro-furan-2-il) supstituent tada se mogu pretvoriti u amino heteroaromatske spojeve formule X u kojima je R<sup>4</sup> (tetrahydro-furan-2-il) supstituent. Bilo koji uobičajeni postupak za redukciju dvostruke veze ugljik-ugljik u zasićeni ugljikovodik može se primijeniti kako bi se izvršilo ovo pretvaranje. Kad su jednom dostupni heteroaromatski spojevi formule X u kojima je R<sup>4</sup> (tetrahydro-furan-2-il) supstituent, može ih se kondenzirati sa spojevima formule IX putem uobičajenog peptidnog vezanja kako bi se proizveli željeni spojevi formule I u kojima je R<sup>4</sup> (tetrahydro-furan-2-il) supstituent. Pri izvođenju ove reakcije, bilo koji uobičajeni postupak kondenzacije primarnog amina s karboksilnom kiselinom može se primijeniti kako bi se izvršilo ovo pretvaranje.

40

45

50

Ako se želi proizvesti amino heteroaromatske spojeve formule X u kojima je R<sup>4</sup> (5,6-dihidro-4H-piran-2-il) supstituent, prije spomenuti amino heteroaromatski spojevi formule X u kojima je R<sup>4</sup> bromo mogu se također upotrijebiti kao početni materijali. U ovom reakcijskom slijedu, bromo supstituent može se izravno pretvoriti u spojeve formule X u kojima je R<sup>4</sup> (5,6-dihidro-4H-piran-2-il) supstituent. Paladijem posredovana Stille reakcija vezanja heteroaromatskog bromo supstituenta s tržišno dostupnim 5,6-dihidro-2-(tributilstanil)-4H-piranom može se primijeniti kako bi se izvršilo ovo pretvaranje. Rezultirajući spojevi formule X u kojima je R<sup>4</sup> (5,6-dihidro-4H-piran-2-il) supstituent mogu se onda kondenzirati sa spojevima formule IX putem uobičajenog peptidnog vezanja kako bi se proizveli željeni spojevi formule I u kojima je R<sup>4</sup> (5,6-dihidro-4H-piran-2-il) supstituent. Pri izvođenju ove reakcije, bilo koji uobičajeni postupak kondenzacije primarnog amina s karboksilnom kiselinom može se primijeniti kako bi se izvršilo ovo pretvaranje.

55

60

Ako se želi proizvesti spojeve formule I u kojima je R<sup>4</sup> imidazolinski supstituent, sljedeći poznati heteroaromatski spojevi mogu se upotrijebiti kao početni materijali: (1) U formuli X, ako je Y = CH, onda se tržišno dostupni 2-amino-5-cijano-piridin može upotrijebiti kao početni materijal; i (2) U formuli X, ako je Y = N onda se poznati 2-amino-5-cijano-pirazin, koji se može pripremiti prema J. Heterocyclic Chem. 1987, 24 (5), 1371-1372, može upotrijebiti kao početni materijal. U ovom reakcijskom slijedu, cijano supstituent može se izravno pretvoriti u spojeve formule X u kojima je R<sup>4</sup> imidazolinski supstituent. Bilo koji uobičajeni postupak za nukleofilnu adiciju etilendiamina aromatskoj cijano skupini može se primijeniti kako bi se izvršilo ovo pretvaranje (Bioorg. Med. Client. 2001, 9 (3), 585-592). Spojevi formule X u kojima je R<sup>4</sup> imidazolinski supstituent mogu se onda kondenzirati sa spojevima formule IX putem uobičajenog peptidnog vezanja kako bi se proizveli željeni spojevi formule I u kojima je R<sup>4</sup> imidazolinski supstituent. Pri izvođenju ove reakcije, bilo koji uobičajeni postupak kondenziranja primarnog amina s karboksilnom kiselinom može se primijeniti kako bi se izvršilo ovo pretvaranje.

Ako se želi proizvesti spojeve formule I u kojima je R<sup>4</sup> supstituent koji odgovara -C(=O)NH-OH, sljedeći poznati heteroaromatski spojevi mogu se upotrijebiti kao početni materijali: (1) U formuli I, ako je Y = CH, onda se poznati metil ester 5-kloro-piridin-2-karboksilne kiseline može upotrijebiti kao početni materijal; i (2) U formuli I, ako je Y = N onda se tržišno dostupni metil 5-kloropirazin-2-karboksilat može upotrijebiti kao početni materijal. U ovom reakcijskom slijedu, poznati metil ester 5-[kloro]heteroaromatske-2-karboksilne kiseline može se pretvoriti u odgovarajuću karboksilnu kiselinu. Hidroliza metil estera karboksilne kiseline u karboksilnu kiselinu bez premještanja kloro supstituenta može se izvršiti uporabom kalijeva karbonata u vodi/tetrahidrofuranu (Chem. Pharm. Bull. 1980, 28, 3057-3063). Rezultirajuća 5-[kloro]heteroaromatska-2-karboksilna kiselina tada se može pretvoriti u odgovarajući tert-butil ester. Bilo koji uobičajeni postupak esterifikacije za pretvaranje karboksilne kiseline u tert-butil ester karboksilne kiseline može se primijeniti kako bi se izvršilo ovo pretvaranje (Tetrahedron 1990, 46, 3019-3028). tert-butil ester 5-[kloro]heteroaromatske-2-karboksilne kiseline tada se može pretvoriti u odgovarajući tert-butil ester 5-[fluoro]heteroaromatske-2-karboksilne kiseline upotrebljavajući srebrni (I) fluorid u acetonitrilu (J. Med. Chem. 1995, 38, 3902-3907). Zatim, tert-butil ester 5-[fluoro] heteroaromatske-2-karboksilne kiseline tada se može pretvoriti u spojeve formule X u kojima je R<sup>4</sup> tert-butil karboksilatni supstituent. Bilo koji uobičajeni postupak za nukleofilnu zamjenu aromatske fluoro skupine s amonijakom da bi se dobila aromatska amino skupina može se primijeniti kako bi se izvršilo ovo pretvaranje. Rezultirajući spojevi formule X u kojima je R<sup>4</sup> tert-butil karboksilatni supstituent mogu se onda kondenzirati sa spojevima formule IX putem uobičajenog peptidnog vezanja kako bi se proizveli željeni spojevi formule I u kojima je R<sup>4</sup> tert-butil karboksilatni supstituent. Pri izvođenju ove reakcije, bilo koji uobičajeni postupak kondenziranja primarnog amina s karboksilnom kiselinom može se primijeniti kako bi se izvršilo ovo pretvaranje. Jednom kada su dostupni spojevi formule I u kojima je R<sup>4</sup> tert-butil karboksilatni supstituent, mogu se pretvoriti u spojeve formule I u kojima je R<sup>4</sup> karboksi. Bilo koji uobičajeni postupak za kiselinsku hidrolizu tert-butil estera u karboksilnu kiselinu može se primijeniti kako bi se izvršilo ovo pretvaranje. Jednom kada su dostupni spojevi formule I u kojima je R<sup>4</sup> karboksi, mogu se pretvoriti u željene spojeve formule I u kojima je R<sup>4</sup> supstituent koji odgovara -C(=O)NH-OH (hidroksi amid karboksilne kiseline supstituent). U ovom reakcijskom slijedu, bilo koji uobičajeni postupak za reakciju karboksilne kiseline s tržišno dostupnim O-(tert-butil) hidroksilamin hidrokloridom kako bi se oblikovao odgovarajući analogon tert-butoksi amida karboksilne kiseline može se primijeniti kako bi se izvršilo ovo pretvaranje. Rezultirajući analogon tert-butoksi amida karboksilne kiseline može se onda deprotektirati pod kiselinskim uvjetima kako bi se dobili željeni spojevi formule I u kojima je R<sup>4</sup> supstituent koji odgovara -C(=O)NH-OH (hidroksi amid karboksilne kiseline supstituent).

U drugu ruku, ako se želi proizvesti spojeve formule I u kojima je R<sup>4</sup> 3-metil-[1,2,4]oksadiazolni prsten, prije spomenuti spojevi formule I u kojima je R<sup>4</sup> karboksi supstituent mogu se upotrijebiti kao početni materijali. U ovom slijedu reakcija, spojevi formule I u kojima je R<sup>4</sup> karboksi supstituent mogu se pretvoriti u odgovarajući acil klorid. Bilo koji uobičajeni postupak za pretvaranje karboksilne kiseline u acil klorid može se primijeniti kako bi se izvršilo ovo pretvaranje. Zatim, acil klorid može se obraditi s acetamid oksimom kako bi se dobili intermedijarni spojevi formule I u kojima je R<sup>4</sup> acetamid oksim ester supstituent. Konačno, spojevi formule I u kojima je R<sup>4</sup> acetamid oksim ester supstituent može se dehidrirati pod termalnim uvjetima kako bi se dobili željeni spojevi formule I u kojima je R<sup>4</sup> 3-metil-[1,2,4]oksadiazolni prsten (J. Med.Chem. 1991, 34, 2726-2735).

Ako se želi proizvesti spojeve formule I u kojima je R<sup>4</sup> (bis-hidroksimetil)metilni supstituent, sljedeći poznati heteroaromatski spojevi mogu se upotrijebiti kao početni materijali: (1) U formuli X, ako je Y = CH, onda se tržišno dostupni 5-bromo-2-nitropiridin može upotrijebiti kao početni materijal; i (2) U formuli X, ako je Y = N onda se poznati 2-bromo-5-nitropirazin može upotrijebiti kao početni materijal. U tom reakcijskom slijedu, bromo supstituent može se izravno pretvoriti u spojeve formule X u kojima je R<sup>4</sup> (dialkil ester malonske kiselinski) supstituent. Bilo koji uobičajeni postupak za zamjenu aromatskog bromo supstituenta s dialkil malonatom može se primijeniti kako bi se izvršilo ovo pretvaranje. Kad su jednom dostupni 5-(dialkil ester malonske kiseline)-2-nitro-heteroaromatski spojevi, nitro supstituent se može pretvoriti u amino heteroaromatske spojeve formule X u kojima je R<sup>4</sup> željeni (dialkil ester malonske kiseline) supstituent. Bilo koji uobičajeni postupak za redukciju nitro supstituenta u amino supstituent može se primijeniti kako bi se izvršilo ovo pretvaranje. Ti spojevi formule X u kojima je R<sup>4</sup> (dialkil ester malonske kiseline)

supstituent mogu se onda kondenzirati sa spojevima formule IX putem uobičajenog peptidnog vezanja kako bi se proizveli željeni spojevi formule I u kojima je  $R^4$  (dialkil ester malonske kiseline) supstituent. Pri izvođenju ove reakcije, bilo koji uobičajeni postupak kondenziranja primarnog amina s karboksilnom kiselinom može se primijeniti kako bi se izvršilo ovo pretvaranje. Jednom kada su dostupni spojevi formule I u kojima je  $R^4$  (dialkil ester malonske kiseline) supstituent, (dialkil ester malonske kiseline) supstituent tada se može pretvoriti u spojeve formule I u kojima je  $R^4$  (bis-hidroksimetil)metil supstituent. Bilo koji uobičajeni postupak za redukciju estera u alkohol može se primijeniti kako bi se izvršilo ovo pretvaranje.

Ako se želi proizvesti spojeve formule I u kojima je  $R^4$  (bis-hidroksimetil)metoksi supstituent, sljedeći poznati heteroaromatski spojevi mogu se upotrijebiti kao početni materijali: (1) U formuli I, ako je  $Y = CH$ , tada se poznati metil ester 5-kloro-piridin-2-karboksilne kiseline može se upotrijebiti kao početni materijal; i (2) U formuli I, ako je  $Y = N$  onda se tržišno dostupni metil 5-kloropirazin-2-karboksilat može upotrijebiti kao početni materijal. U ovom reakcijskom slijedu, poznati metil ester 5-[kloro]heteroaromatske-2-karboksilne kiseline može se pretvoriti u odgovarajuću karboksilnu kiselinu. Hidroliza metil estera karboksilne kiseline u karboksilnu kiselinu bez premještanja kloro supstituenta može se izvršiti uporabom kalijeva karbonata u vodi/tetrahidrofuranu (Chem. Pharm. Bull. 1980, postupak za pretvaranje karboksilne kiseline u karboksilni ester može se primijeniti kako bi se izvršilo ovo pretvaranje. Zatim, kloro supstituent na rezultirajućem (bis-benziloksimetil) metil esteru 5-[kloro]heteroaromatske-2-karboksilne kiseline može se izravno zamijeniti 1,3-dibenziloksi-2-propanolom kako bi se proizveo odgovarajući (bis-benziloksimetil) metil ester 5-[(bis-benziloksimetil)metoksi]heteroaromatske-2-karboksilne kiseline. Bilo koji uobičajeni postupak za nukleofilnu zamjenu aromatskog kloro supstituenta sekundarnim alkoholom može se primijeniti kako bi se izvršilo ovo pretvaranje. Jednom kad su dostupni potpuno protektirani spojevi (bis-benziloksimetil) metil estera 5-[(bis-benziloksimetil)metoksi]heteroaromatske-2-karboksilne kiseline, oni se mogu pretvoriti u odgovarajuću karboksilnu kiselinu. Bilo koji uobičajeni postupak za hidrolizu estera u karboksilnu kiselinu može se primijeniti kako bi se izvršilo ovo pretvaranje. 5-[(bis-benziloksimetil)metoksi] heteroaromatska-2-karboksilna kiselina tada se može pretvoriti u odgovarajući acil azid. Bilo koji uobičajeni postupak za pretvaranje karboksilne kiseline u acil azid može se primijeniti kako bi se izvršilo ovo pretvaranje. Curtiusova preraspodjela koja uključuje pirolizu rezultirajućeg acil azida u prisutnosti tert-butil alkohola može dati spojeve formule X u kojima je  $R^4$  (bis-benziloksimetil)metoksi i u kojima je amino skupina protektirana kao tert-butil karbamat. Deprotektiranje tert-butil karbamata pod standardnim uvjetima može dati željene amino heteroaromatske spojeve formule X u kojima je  $R^4$  (bis-benziloksimetil)metoksi. Rezultirajući spojevi formule X u kojima je  $R^4$  (bis-benziloksimetil)metoksi mogu se onda kondenzirati spojevi formule IX putem uobičajenog peptidnog vezanja kako bi se proizveli željeni spojevi formule I u kojima je  $R^4$  (bis-benziloksimetil)metoksi. Pri izvođenju ove reakcije, bilo koji uobičajeni postupak kondenziranja primarnog amina s karboksilnom kiselinom može se primijeniti kako bi se izvršilo ovo pretvaranje. Deprotektiranje benzil estera pod standardnim uvjetima hidrogenacije može dati željene spojeve formule I u kojima je  $R^4$  (bis-hidroksimetil) metoksi supstituent.

Spojevi formule I imaju asimetrični ugljikov atom pomoću kojeg su povezani skupina  $-CH_2R_3$  i amidni supstituenti. U skladu s ovim izumom, poželjna stereo konfiguracija pri tom ugljiku je "R".

Ako se želi proizvesti R izomer ili S izomer spojeva formule I, ti spojevi mogu se izolirati kao željeni izomer uobičajenim kemijskim sredstvima. Poželjno kemijsko sredstvo je uporaba pseudoefedrina kao kiralnog pomoćnog sredstva za asimetričnu alkilaciju feniloctenih kiselina formule V (J. Am. Chem. Soc. 1997, 119, 6496-6511). Kako bi se oblikovale željene R kiseline formule IX, spojevi formule V u kojima je  $R^{20}$  niži alkil tio i  $R^2$  je kao što je opisano iznad najprije se pretvaraju u pseudoefedrinske amide upotrebljavajući 1R, 2R(-)-pseudoefedrin kao željeni enantiomer pseudoefedrina. Bilo koji uobičajeni postupak za pretvaranje karboksilne kiseline u karboksamid može se primijeniti kako bi se izvršilo ovo pretvaranje. Pseudoefedrinski amidi mogu se podvrći visoko dijastereoselektivnim alkilacijama s alkilnim halidima kako bi se dobili  $\alpha$ -substituirani amidni produkti odgovaraju formuli IX. Ovi visoko dijastereomerno obogaćeni amidi mogu se pretvoriti u visoko enantiomerički obogaćene R karboksilne kiseline formule IX gdje je  $R^{20}$  niži alkil tio i  $R^2$  je kao što je opisano iznad pomoću uobičajenih postupaka kiselinske hidrolize za pretvaranje karboksamida u karboksilnu kiselinu. Te R karboksilne kiseline formule IX gdje je  $R^{20}$  niži alkil tio i  $R^2$  je kao što je opisano iznad mogu se pretvoriti u R izomere formule I gdje je  $R^{20}$  niži alkil tio i  $R^2$  je kao što je opisano iznad. Pri izvođenju ove reakcije, bilo koji uobičajeni postupak kondenziranja primarnog amina s karboksilnom kiselinom, bez racemizacije, može se primijeniti kako bi se izvršilo ovo pretvaranje. Jednom kada su dostupni spojevi formule I gdje je  $R^{20}$  niži alkil tio i  $R^2$  je kao što je opisano iznad, oni se mogu pretvoriti u odgovarajuće R spojeve formule I gdje je  $R^{20}$  niži alkil sulfonil i  $R^2$  je kao što je opisano iznad, pomoću oksidacije. Bilo koji uobičajeni postupak oksidiranja alkil tio supstituenta u odgovarajuću sulfonsku skupinu može se primijeniti kako bi se izvršilo ovo pretvaranje.

U drugu ruku, R karboksilne kiseline formule IX gdje je  $R^{20}$  niži alkil tio i  $R^2$  je kao što je opisan iznad mogu prvo biti oksidirani u R spojeve formule IX gdje je  $R^{20}$  niži alkil sulfonil i  $R^2$  je kao što je opisan iznad. Bilo koji uobičajeni postupak oksidiranja alkil tio supstituenta u odgovarajuću sulfonsku skupinu može se primijeniti kako bi se izvršilo ovo pretvaranje. Ti spojevi mogu se onda pretvoriti u odgovarajuće R spojeve formule I gdje je  $R^{20}$  niži alkil sulfonil i  $R^2$  je kao što je opisano iznad. Pri izvođenju ove reakcije, bilo koji uobičajeni postupak kondenziranja primarnog amina s karboksilnom kiselinom, bez racemizacije, može se primijeniti kako bi se izvršilo ovo pretvaranje.



Još jedno kemijsko sredstvo da se proizvede R ili S izomer spojeva formule I jest reakcija spoja formule IX s optički aktivnom bazom. Bilo koja uobičajena optički aktivna baza base može se primijeniti da se izvede ta rezolucija. Među povoljnim optički aktivnim bazama su optički aktivne amino baze kao što su alfa-metilbenzilamin, kvinin, dehidroabietilamin, i alfa-metilnaftilamin. Bilo koji od uobičajenih postupaka koji se primjenjuju u razlučivanju organskih kiselina s optički aktivnim organskim amino bazama može se primijeniti u izvođenju te reakcije. U koraku rezolucije, spoj formule IX reagira s optički aktivnom bazom u inertnom organskom mediju za otapanje kako bi se proizvele soli optički aktivnog amina s oba izomera, R i S, spoja formule formula IX. U oblikovanju tih soli, temperature i tlak nisu presudni te se formiranje soli može odvijati na sobnoj temperaturi i atmosferskom tlaku. R i S soli mogu se odvojiti bilo kojim uobičajenim postupkom kao što je frakcijska kristalizacija. Poslije kristalizacije, svaka od soli može se pretvoriti u odgovarajuće spojeve formule IX u R i S konfiguraciji pomoću hidrolize s kiselinom. Među poželjnim kiselinama su razrijeđene vodene kiseline tj. od oko 0.001 N do 2N vodene kiseline, kao što su vodena sumporna ili vodena klorovodična kiselina. Konfiguracija formule IX koja je proizvedena ovim postupkom rezolucije izvodi se kroz cijelu reakcijsku shemu kako bi se proizveli željeni R ili S izomeri formule I.

Rezolucija racemata spojeva formule IX može se također postići putem formiranja odgovarajućih diastereomernih estera ili amida. Ti diastereomerni esteri ili amidi mogu se pripremiti vezanjem karboksilnih kiselina formule IX s kiralnim alkoholom ili kiralnim aminom. Ta reakcija može se izvesti upotrebljavajući bilo koji uobičajeni postupak vezanja karboksilne kiseline s alkoholom ili aminom. Odgovarajući diastereomeri spojeva formula IX mogu se onda razdvojiti primjenom bilo kojih uobičajenih postupaka separacije. Rezultirajući čisti diastereomerni esteri ili amidi mogu se onda hidrolizirati kako bi dali odgovarajuće čiste R ili S izomere. Reakcija hidrolize može se izvesti upotrebljavajući bilo koje poznate uobičajene postupke za hidrolizu estera ili amida bez racemizacije. Konačno, razdvajanje R i S izomera može se također postići primjenom enzimatske hidrolize estera bilo kojih nižih alkil estera koji odgovaraju spoju formule VIII (Tetrahedron Lett. 1989, 30, 7053-7056), što rezultira formiranjem odgovarajuće kiralne kiseline i kiralnog estera. Ester i kiselina mogu se razdvojiti bilo kojim uobičajenim postupkom separacije kiseline od estera. Konfiguracija formule VIII koja se proizvodi ovim postupkom rezolucije provodi se kroz cijelu reakcijsku shemu kako bi se proizveli željeni R ili S izomeri formule I.

Rezolucija racemata spojeva formule IX može se također postići putem formiranja odgovarajućih diastereomernih estera ili amida. Ti diastereomerni esteri ili amidi mogu se pripremiti vezanjem karboksilnih kiselina formule IX s kiralnim alkoholom ili kiralnim aminom. Ta reakcija može se izvesti upotrebljavajući bilo koji uobičajeni postupak vezanja karboksilne kiseline s alkoholom ili aminom. Odgovarajući diastereomeri spojeva formula IX mogu se onda razdvojiti primjenom bilo kojih uobičajenih postupaka separacije. Rezultirajući čisti diastereomerni esteri ili amidi mogu se onda hidrolizirati kako bi dali odgovarajuće čiste R ili S izomere. Reakcija hidrolize može se izvesti upotrebljavajući bilo koje poznate uobičajene postupke za hidrolizu estera ili amida bez racemizacije. Konačno, razdvajanje R i S izomera može se također postići primjenom enzimatske hidrolize estera bilo kojih nižih alkil estera koji odgovaraju spoju formule VIII (Tetrahedron Lett. 1989, 30, 7053-7056), što rezultira formiranjem odgovarajuće kiralne kiseline i kiralnog estera. Ester i kiselina mogu se razdvojiti bilo kojim uobičajenim postupkom separacije kiseline od estera. Konfiguracija formule VIII koja se proizvodi ovim postupkom rezolucije provodi se kroz cijelu reakcijsku shemu kako bi se proizveli željeni R ili S izomeri formule I.

U. S. Patent No. 6,320,050 usmjeren je na 2,3-di-substituirane N-heteroaromske propionamide kao aktivatore glukokinaze. U. S. Patent No. 6,320,050 ovdje je uključen putem reference. Oznake supstituenata za funkcionalne skupine formule I iz ovog izuma takve su kao što su dane ovdje.

Svi spojevi iz izuma koji su izloženi u Primjerima aktivirali su glukokinazu *in vitro* po proceduri iz Biološka aktivnost Primjer A.

Na taj način, oni povećavaju fluks metabolizma glukoze, koji uzrokuje povećano lučenje inzulina. Stoga, spojevi formule I su aktivatori glukokinaze korisni za povećavanje lučenja inzulina.

Za sljedeće spojeve, kada su dani oralno u skladu s ispitivanjem opisanim u Biološka aktivnost Primjer B, pronađeno je da pokazuju statistički signifikantno ( $p \leq 0.05$ ) smanjenje glukoze u krvi u usporedbi s vehikulom u dvije uzastopne vremenske točke ispitivanja.

2(R)-(3-Kloro-4-metansulfonil-fenil)-3-ciklopentil-N-[5-(N-hidroksikarbamimidoil)-pirazin-2-il]-propionamid;  
 3-Ciklopentil-2(R)-N-[5-(N-hidroksikarbamimidoil)-pirazin-2-il]-2-(4-metansulfonil-fenil)-propionamid;  
 2(R)-(3-Kloro-4-metansulfonil-fenil)-3-ciklopentil-N-(5-metilsulfanil-pirazin-2-il)-propionamid;  
 2(R)-(3-Kloro-4-metansulfonil-fenil)-3-ciklopentil-N-[5-(2-hidroksi-etilsulfanil)-pirazin-2-il]-propionamid;  
 2(R)-(3-Kloro-4-metansulfonil-fenil)-3-ciklopentil-N-(5-metansulfanil-pirazin-2-il)-propionamid;  
 2(R)-(3-Kloro-4-metansulfonil-fenil)-3-ciklopentil-N-[5-(3-hidroksi-prop-1-inil)-pirazin-2-il]-propionamid;  
 2(R)-(3-Kloro-4-metansulfonil-fenil)-3-ciklopentil-N-[5-(3-dimetilamino-prop-1-inil)-pirazin-2-il]-propionamid;

- 2(R)-(3-Kloro-4-metansulfonil-fenil)-3-ciklopentil-N-(5-metansulfonilamino-piridin-2-il)-propionamid;  
 2(R)-(3-Kloro-4-metansulfonil-fenil)-3-ciklopentil-N-(5-dimetilamino-piridin-2-il)-propionamid;  
 2(R)-(3-Kloro-4-metansulfonil-fenil)-3-ciklopentil-N-(5-dimetilamino-pirazin-2-il)-propionamid;  
 2(R)-(3-Kloro-4-metansulfonil-fenil)-3-ciklopentil-N-[5-(3-dimetilamino-propil)-pirazin-2-il]-propionamid;  
 5 N-[5-(5-Amino-[1,2,4]oksadiazol-3-il)-pirazin-2-il]-2(R)-(3-kloro-4-metansulfonil-fenil)-3-ciklopentil-propionamid;  
 2-(3-Kloro-4-metansulfonil-fenil)-3-ciklopentil-N-(5-formil-pirazin-2-il)-propionamid;  
 2-(3-Kloro-4-metansulfonil-fenil)-3-ciklopentil-N-[5-(2,4-dioksotiazolidin-5-ilmetil)-pirazin-2-il]-propionamid;  
 2(R)-(3-Kloro-4-metansulfonil-fenil)-3-ciklopentil-N-(5-dimetoksimetil-pirazin-2-il)-propionamid;  
 N-(5-Acetil-pirazin-2-il)-2-(3-kloro-4-metansulfonil-fenil)-3-ciklopentil-propionamid;  
 10 2(R)-(3-Kloro-4-metansulfonil-fenil)-N-[5-(cijano-hidroksi-metil)-pirazin-2-il]-3-ciklopentil-propionamid;  
 2(R)-(3-Kloro-4-metansulfonil-fenil)-3-ciklopentil-N-[5-(1-(Z)-hidroksiimino-etil)-pirazin-2-il]-propionamid;  
 2(R)-(3-Kloro-4-metansulfonil-fenil)-3-ciklopentil-N-[5-(1(S),2-dihidroksi-etil)-pirazin-2-il]-propionamid; i  
 2(R)-(3-Kloro-4-metansulfonil-fenil)-3-ciklopentil-N-[5-(1(S),2-dihidroksi-2-metil-propil)-pirazin-2-il]-propionamid.

15 Na temelju njihove sposobnosti aktiviranja glukokinaze, spojevi formule I iznad mogu se upotrebljavati kao lijekovi za liječenje dijabetesa tipa II. Stoga, kako je prije spomenuto, lijekovi koji sadrže spoj formule I također su jedan predmet ovog izuma, kao što je to i proces za izradu takvih lijekova, pri čemu taj proces uključuje dovodenje jednog ili više spojeva formule I i, ako se želi, jedne ili više terapijski vrijednih tvari u galenski oblik za davanje, npr. kombiniranjem spoja formule I s farmaceutski prihvatljivim prijenosnikom i/ili adjuvantom.

20 Ovaj izum obuhvaća farmaceutske pripravke koji uključuju spoj formule I ili njegovu farmaceutski prihvatljivu sol, i a farmaceutski prihvatljivi prijenosnik. Povoljni farmaceutski pripravci ovog izuma obuhvaćaju spoj s popisa iznad kao takav da ima poželjnu aktivnost aktivatora glukokinaze *in vivo* ili njegovu farmaceutski prihvatljivu sol.

25 Farmaceutski pripravci iz ovog izuma mogu se davati oralno, primjerice u obliku tableta, obloženih tableta, dražeja, čvrstih i mekih želatinskih kapsula, otopina, emulzija ili suspenzija. Davanje se također može izvesti rektalno, na primjer pomoću supozitorija; lokalno ili perkutano, na primjer u obliku pomasti, krema, gelova ili otopina; ili parenteralno, npr. intravenozno, intramuskularno, subkutano, intratrahealno ili transdermalno, pomoću, primjerice, injekcijskih otopina. Nadalje, davanje se može izvesti sublingvalno ili kao aerosol, primjerice u obliku raspršivača.

30 Farmaceutski pripravci iz ovog izuma koji sadrže spojeve formule I, i/ili njihove soli, mogu se proizvesti na način koji je poznat u struci, tj. pomoću uobičajenih procesa miješanja, kapsuliranja, otapanja, granuliranja, emulzificiranja, hvatanje, pravljenje dražeja ili liofiliziranja. Ti farmaceutski pripravci mogu se formulirati s terapijski inertnim, anorganskim ili organskim prijenosnicima. Laktoza, kukuruzni škrob ili njegovi derivati, talk, steric acid ili njezine soli mogu se upotrijebiti kao takvi prijenosnici za tablete, obložene tablete, dražeje i tvrde želatinske kapsule. Prikladni prijenosnici za mekane želatinske kapsule uključuju, na primjer, biljna ulja, voskove, masti, polučvrste ili tekuće poliole, itd. Ovisno o prirodi aktivnog sastojka općenito nije potreban prijenosnik u slučaju mekih želatinskih kapsula. U takvim slučajevima, smatra se da farmaceutski prihvatljivi prijenosnici uključuju mekane želatinske kapsule. Prikladni prijenosnici za pripremljanje otopina i sirupa su voda, polioli, saharoza, invertni šećer i glukoza. Prikladni prijenosnici za injekcijske otopine su voda, alkoholi, polioli, glicerol, biljna ulja, fosfolipidi i surfaktanti. Prikladni prijenosnici za supozitorije su prirodna ili očvrstnuta ulja, voskovi, masti i polutekući polioli.

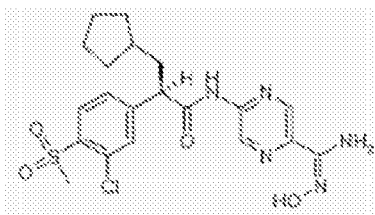
45 Farmaceutski pripravci mogu također sadržavati konzervanse, sredstva za poboljšanje topljivosti, stabilizatore, sredstva za vlaženje, emulzifikatore, sladila, boje, mirise, soli za podešavanje osmotskog tlaka, pufere, sredstva za oblaganje i antioksidanse. Kako je ranije spomenuto, oni također mogu sadržavati druga terapijski vrijedna tvari, uključujući dodatne aktivne sastojke osim onih formule I.

50 Terapijski djelotvorna količina spoja u skladu s ovim izumom znači količinu spoja koja je djelotvorna za liječenje pretilosti i/ili dijabetesa tipa II. Određivanje terapijski djelotvorne količine pripada vještini u struci. Terapijski djelotvorna količina ili doziranje spoja u skladu s ovim izumom može varirati unutar širokih granica i može se odrediti na način poznat u struci. Takvo doziranje bit će podešeno prema pojedinačnim zahtjevima u svakom zasebnom slučaju, što uključuje specifični spoj ili spojeve koji se daju, način davanja, stanje koje se liječi, kao i pacijenta koji se liječi. Općenito, u slučaju oralnog ili parenteralnog davanja odraslim ljudima mase približno 70 Kg, dnevna doza od oko 100 mg do oko 1,000 mg trebala bi biti primjerena. Dnevna doza može se dati odjednom ili u podijeljenim dozama ili, za parenteralno davanje, može se dati kao kontinuirana infuzija.,

Poželjni oblici davanja su intravenozno, intramuskularno ili oralno davanje, najviše je poželjno oralno davanje.

60 Ovaj izum bolje će se shvatiti iz sljedećih primjera, čija je svrha ilustriranje i nije im namjera da ograničavaju izum definiran u patentnim zahtjevima koji potom slijede.

## Primjer 1

**2(R)-(3-Kloro-4-metansulfonil-fenil)-3-ciklopentil-N-[5-(N-hidroksikarbamimidoil)-pirazin-2-il]-propionamid**

5 Otopina trifenilfosfina (28.80 g, 109.8 mmol) i imidazola (14.9 g, 219.6 mmol) u metilen kloridu (160 mL) ohlađena je do 0°C i zatim polagano obrađena jodom (27.87 g, 109.8 mmol). Reakcijska smjesa zatim je obrađena kap po kap otopinom ciklopentilmetanola (10.00 g, 99.8 mmol) u metilen kloridu (10 mL). Rezultirajuća reakcijska smjesa ostavljena je da se zagrije do 25°C gdje je miješana 4 h. Reakcijska smjesa zatim je razrijeđena s vodom (50 mL), i reakcijska smjesa dalje je ekstrahirana s metilen kloridom (3 x 20 mL). Kombinirani organski slojevi isušeni su preko natrijeva sulfata, profiltrirani, i koncentrirani *in vacuo* na 25°C. Rezultirajuća krutina isprana je s pentanom (4 x 50 mL) i profiltrirana kroz sloj silikagela. Filtrat je koncentriran *in vacuo* na 25°C kako bi se dobio jodometilciklopentan (18.48 g, 88%) kao bistra bezbojna tekućina: EI-HRMS m/e izrač. za C<sub>6</sub>H<sub>11</sub>I(M<sup>+</sup>) 209.9906, pronađeno 209.9911.

15 Otopina aluminijska triklorida (54.9 g, 412 mmol) u kloroformu (180 mL) pod argonom ohlađena je do 0°C i zatim obrađena kap po kap otopinom metil kloroooksoacetata (24.3 mL, 264 mmol) u kloroformu (180 mL). Reakcijska smjesa miješana je na 0°C 30 min i zatim obrađena kap po kap otopinom 2-klorotioanisa (39.4 g, 247 mmol) u kloroformu (180 mL). Boja reakcijske smjese pretvorila se u crvenu. Rezultirajuća reakcijska smjesa ostavljena je da se zagrije do 25°C gdje je miješana 4 h. Reakcijska smjesa zatim je polagano izlivena na led (700 mL). Rezultirajuća žuta smjesa miješana je 15 min i zatim je profiltrirana kroz dijatomejsku zemlju kako bi se uklonile aluminijske soli. Filtrat je zatim ekstrahiran s metilen kloridom (3 x 50 mL). Kombinirani organski slojevi isprani su zasićenom vodenom otopinom natrijeva bikarbonata (1 x 50 mL). Organski sloj zatim je isušen preko magnezijeva sulfata, filtriran, i koncentriran *in vacuo* kako bi se dobio metil ester (3-kloro-4-metilsulfanil-fenil)-okso-octene kiseline (36.4 g, 60%) kao blijedožuto ulje: EI-HRMS m/e izrač. za C<sub>10</sub>H<sub>9</sub>ClO<sub>3</sub>S (M<sup>+</sup>) 243.9961, pronađeno 243.9958.

25 Otopina metil estera(3-kloro-4-metilsulfanil-fenil)-okso-octene kiseline (61.7 g, 252 mmol) u toluenu (120 mL) zagrijana je na 50°C. Ta zagrijana otopina zatim je obrađena kap po kap s 3M vodenom otopinom natrijeva hidroksida (105 mL, 313 mmol) putem lijevka za kapanje, vodeći brigu da se temperatura održava ispod 60°C. nakon što je dodavanje završeno, reakcijska smjesa miješana je na 50°C još 1.5 h, tijekom kojeg vremena se počeo oblikovati žuti talog. Nakon tog vremena, uklonjeno je zagrijavanje, i toplja je otopina obrađena kap po kap s koncentriranom klorovodičnom kiselinom (10.6 mL, 290 mmol). Rezultirajuća reakcijska smjesa ostavljena je da se rashladi do 25°C i zatim je miješana na 25°C 16 h. Krutina je profiltrirana i zatim isprana s vodom (50 mL) i toluenom (50 mL). Krutina je isušena isisavanjem 1 h i zatim isušena u desikatoru pod visokim vakuumom kako bi se dobila (3-kloro-4-metilsulfanil-fenil)-okso-octena kiselina (57.22 g, 98%) kao bijela krutina: tt 166°C(dec) ; FAB-HRMS m/e izrač. za C<sub>9</sub>H<sub>7</sub>ClO<sub>3</sub>S (M+Na)<sup>+</sup> 252.9702, pronađeno 252.9700.

35 Reakcijska tikvica opremljena mehaničkim miješalom napunjena je hidrazin hidratom (8.5 mL, 273 mmol). Hidrazin hidrat ohlađen je na -50°C i zatim obrađen s (3-kloro-4-metilsulfanil-fenil)-okso-octenom kiselinom (12.6 g, 54.6 mmol) u jednom obroku. Uslijedila je egzoterma koji je povisio temperaturu. Rezultirajuća bijela mlječna smjesa zagrijana je zatim do 80°C. Kad je dosegnuto 80°C, element za zagrijavanje je uklonjen, i reakcijska smjesa je onda obrađena s kalijevim hidroksidom (2.09 g, 31.7 mmol) u jednom obroku. Opažena je egzoterma. Reakcija je zatim miješana na 25°C sve dok se reakcijska temperatura nije snizila natrag na 80°C. Tada je dodan još jedan obrok kalijeva hidroksida (2.09 g, 31.7 mmol). Ponovno je opažen egzoterm, i rezultirajuća reakcijska smjesa ostavljena je da se rashladi natrag na 80°C. Kad je postignuto 80°C, treći obrok kalijevog hidroksida (2.09 g, 31.7 mmol) dodan je reakcijskoj smjesi. Opažena je još jedna egzoterma i nakon ohlađivanja natrag na 80°C, dodan je četvrti i završni obrok kalijeva hidroksida (2.09 g, 31.7 mmol). U tom trenutku, dodan je element za zagrijavanje, i reakcijska smjesa zagrijavana je na 100°C 16 h. Rezultirajuća homogena reakcijska smjesa ohlađena je do 25°C i zatim razrijeđena s vodom (12 mL). Reakcijska smjesa tada je prenesena u separacijski lijevak, uz ispiranje dodatnom vodom (12 mL) i dietil eterom (40 mL). Slojevi su separirani, and i vodeni sloj prebačen je u tikvicu. Organski sloj ekstrahiran je s vodom (2 x 15 mL). Vodeni slojevi su kombinirani i obrađeni heptanom (20 mL), i rezultirajuća reakcijska smjesa snažno je miješana. Ta miješana otopina zatim je obrađena kap po kap koncentriranom klorovodičnom kiselinom (26 mL) tijekom 30 min dok je temperatura održavana ispod 50°C pomoću ledene kupelji. Oblikovala se oblačna suspenzija, i ta suspenzija miješana je na 25°C tijekom 3 h. Krutina koja se oblikovala skupljena je filtracijom i onda isprana sekvencijalno s 1N vodenom otopinom klorovodične kiseline (2 x 6 mL), heptanom(1 x 12 mL), i otopinom heptana/dietil etera (15 mL, 4:1). Rezultirajuća krutina isušena je pod visokim vakuumom kako bi se dobila (3-kloro-4-metilsulfanil-fenil)-octena kiselina (10.48 g, 89%) kao sivobijela krutina: tt 105.6-108.4°C; EI-HRMS m/e izrač. za C<sub>9</sub>H<sub>9</sub>ClO<sub>2</sub>S (M<sup>+</sup>) 216.0012, pronađeno 216.0022.

Smjesa (3-kloro-4-metilsulfanil-fenil)-octene kiseline (10.48 g, 48.4 mmol) i kalijeva karbonata (20.1 g, 145.1 mmol) u acetonu (65 mL) ohlađena je do -10°C. Blijedožuti mulj tada je obrađen kap po kap s trimetilacetil kloridome (6.25 mL, 50.8 mmol) održavajući pritom temperaturu ispod -10°C. Rezultirajuća reakcijska smjesa miješana je na -10°C tijekom 15 min i zatim puštena da se zagrije do 0°C gdje je miješana 10 min. Reakcijska smjesa zatim je ponovno ohlađena do -10°C i zatim obrađena s (1R, 2R)-(-)-pseudoefedrinom (11.99 g, 72.5 mmol), što je rezultiralo egzotermom. Reakcijska smjesa miješana je na -10°C tijekom 10 min i zatim zagrijana do 25°C gdje je miješana 1 h. Nakon tog vremena, analiza tankoslojnom kromatografijom pokazala je da je reakcija završena. Reakcijska smjesa tada je ugašena vodom (50 mL) i zatim ekstrahirana s etil acetatom (1 x 100 mL). Organski sloj ispran je vodom (2 x 40 mL). Vodeni slojevi su kombinirani i natrag ekstrahirani s etil acetatom (2 x 50 mL). Kombinirani organski slojevi isušeni su preko magnezijeva sulfata, profiltrirani, i koncentrirani *in vacuo*. Sirovi materijal rekristaliziran je iz etil acetata (45 mL) i heksana (80 mL) kako bi se dobio 2-(3-kloro-4-metilsulfanil-fenil)-N-[2(R)-hidroksi-1(R)-metil-2(R)-fenil-etil]-N-metil-acetamid (13.75 g, 78%) kao svijetložuta krutina: tt 111.5-112.9°C; FAB-HRMS m/e izrač. za C<sub>19</sub>H<sub>22</sub>ClNO<sub>2</sub>S (M+H)<sup>+</sup> 364.1138, pronađeno 364.1142.

Otopina 1,1,1,3,3,3-heksametil-disilazana (17.9 mL, 85 mmol) u tetrahidrofuranu (90 mL) ohlađena je do -78°C i zatim obrađena s 2.34 M otopinom n-butillitija u heksanima (33.9 mL, 79.3 mmol). Reakcijska smjesa miješana je na -78°C tijekom 15 min i zatim polagano obrađena otopinom 2-(3-kloro-4-metilsulfanil-fenil)-N-[2(R)-hidroksi-1(R)-metil-2(R)-fenil-etil]-N-metil-acetamida (13.75 g, 37.8 mmol) u tetrahidrofuranu (90 mL) održavajući pritom temperaturu ispod -65°C. Rezultirajuća žutonarančasta reakcijska smjesa miješana je na -78°C tijekom 15 min i zatim puštena da se zagrije na 0°C na kojoj temperaturi je miješana 20 min. Reakcijska smjesa zatim je ponovno ohlađena do -78°C i zatim obrađena otopinom jodometilciklopentana (11.9 g, 56.7 mmol) u 1,3-dimetil-3,4,5,6-tetrahidro-2(1H)-pirimidinona (9.6 mL, 79.3 mmol). Rezultirajuća reakcijska smjesa miješana je na -78°C tijekom 30 min i zatim ostavljena da se zagrije do 25°C na kojoj temperaturi je miješana 16 h. Reakcijska smjesa razrijeđena je etil acetatom (200 mL) i zatim zasićena vodenom otopinom amonijeva klorida (1 x 100 mL). Vodeni sloj je zatim ekstrahiran s etil acetatom (2 x 50 mL). Kombinirani organski slojevi isprani su zasićenom vodenom otopinom natrijeva klorida (1 x 50 mL), isušeni preko natrijeva sulfata, profiltrirani i koncentrirani *in vacuo*. Rezultirajući materijal zatim je ponovno otopljen u etil acetatu. Ta organska faza isprana je s 10% vodenom otopinom sumporne kiseline (2 x 100 mL) i 10% vodenom otopinom natrijeva bikarbonata (2 x 100 mL), isušena preko magnezijeva sulfata, profiltrirana i koncentrirana *in vacuo*. Sirovi materijal je rekristaliziran iz etil acetata/heksana kako bi se dobio 2(R)-(3-kloro-4-metilsulfanil-fenil)-3-ciklopentil-N-[2(R)-hidroksi-1(R)-metil-2(R)-fenil-etil]-N-metil-propionamid (11.36 g, 67%) kao svijetložuta krutina: tt 113.8-117.6°C; FAB-HRMS m/e izrač. za C<sub>25</sub>H<sub>32</sub>ClNO<sub>2</sub>S (M-H)<sup>+</sup> 444.1764, izrač. 444.1765.

Otopina 2(R)-(3-kloro-4-metilsulfanil-fenil)-3-ciklopentil-N-[2(R)-hidroksi-1(R)-metil-2(R)-fenil-etil]-N-metil-propionamida (11.36 g, 25.5 mmol) u dioksanu (45 mL) obrađena je s 9N vodenom otopinom sumporne kiseline (28 mL). Rezultirajuća reakcijska smjesa tada je zagrijana do 105°C tijekom 16h. Reakcijska smjesa tada je ohlađena do 0°C pomoću ledene kupelji, i produkt je istaložen dodavanjem vode (200 mL). Suspenzija je miješana na 0°C sve dok supernatant, koji je na početku bio mutan, postao bistar i svijetložute boje. Krutina je odfiltrirana i isušena isisavanjem. Kruti materijal otopljen je u vrućoj glacijalnoj octenoj kiselini (15 mL), i vruća otopina obrađena je vodom (10 mL) kako bi započela kristalizacija. Smjesa je ostavljena da se rashladi do 25°C i zatim obrađena dodatnom količinom vode (20 mL). Nakon miješanja na 25°C tijekom 1 h, krutina je skupljena filtriranjem. Krutina je isušena u desikatoru pod visokim vakuumom s fosfornim pentoksidom kako bi se dobila 2(R)-(3-kloro-4-metilsulfanil-fenil)-3-ciklopentil-propan kiselina (7.46 g, 98%) kao bijela krutina: tt 116.9-119.2°C; EI-HRMS m/e izrač. za C<sub>15</sub>H<sub>19</sub>ClO<sub>2</sub>S (M)<sup>+</sup> 298.0794, pronađeno 298.0804.

Mulj od 2(R)-(3-kloro-4-metilsulfanil-fenil)-3-ciklopentil-propan kiseline (15.68 g, 52.5 mmol) u mravljjoj kiselini (10 mL) ohlađen je do 0°C i zatim obrađen s 30% vodenom otopinom vodikova peroksida (30 mL). Rezultirajuća otopina ostavljena je da se zagrije do 25°C na kojoj temperaturi je miješana 16 h. Produkt je istaložen dodavanjem vode (120 mL). Krutina je odfiltrirana, isušena isisavanjem, i isušena isisavanjem. Flash kromatografijom (Merck silikagel 60, 230-400 mesh, 50/50 heksani/etil acetat plus 1% octena kiselina) dobivena je 2(R)-(3-kloro-4-metansulfonil-fenil)-3-ciklopentil-propan kiselina (13.93 g, 80%) kao bijela krutina: tt 123.9-126.2°C; FAB-HRMS m/e izrač. za C<sub>15</sub>H<sub>19</sub>ClO<sub>4</sub>S (M+H)<sup>+</sup> 331.0771, pronađeno 331.0776.

Otopina 2-amino-5-cijanopirazina (500.0 mg, 4.162 mmol) u 1,4-dioksanu (8.3 mL) obrađena je s 4-(dimetilamino)piridinom (305.1 mg, 2.497 mmol), N,N,N',N'-tetrametiletildiaminom (241.8 mg, 2.081 mmol) i di-*tert*-butil dikarbonatom (2.9 mL, 12.49 mmol). Reakcija je miješana na 25°C tijekom 20 h i onda koncentrirana *in vacuo*. Biotage kromatografija (FLASH 40M, silikagel, 10% etil acetat/heksani) dala je 5-[[bis[(1,1-dimetiletoksi)karbonil]]amino]-2-pirazinkarbonitril kao bijelu krutinu: tt 67-68°C; (ES)<sup>+</sup>-HRMS m/e izrač. za C<sub>15</sub>H<sub>20</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub> (M+Na)<sup>-</sup> 343.1377, pronađeno 343.1379.

Otopina 5-[[bis[(1,1-dimetiletoksi)karbonil]]amino]-2-pirazinkarbonitrila (305.7 mg, 0.954 mmol) u dimetil sulfoksidu (5.8 mL) obrađena je s hidroksilamin hidrokloridom (333.8 mg, 4.804 mmol) i piperidinom (0.50 mL, 5.050 mmol). Reakcija je miješana na 25°C tijekom 50 min i zatim je razdijeljena između etil acetata (100 mL) i vode (50 mL).

Organski sloj ispran je vodom (50 mL) i zasićenom vodenom otopinom natrijeva klorida (50 mL), isušen preko natrijeva sulfata, profiltriran i koncentriran *in vacuo*. Biotage kromatografija (FLASH 40L, silikagel, 25% etil acetat/heksani) dala je 5-[[bis[(1,1-dimetiletoksi)karbonil]amino]-N-hidroksi-2-pirazinkarboksimidamid kao bijelu krutinu (186.2 mg, 55%); tt 185-186° C; (ES)<sup>+</sup>-HRMS m/e izrač. za C<sub>15</sub>H<sub>23</sub>N<sub>5</sub>O<sub>5</sub> (M+H)<sup>+</sup> 354.1772, pronadeno 354.1775.

5

Otopina 5-[[bis[(1,1-dimetiletoksi)karbonil]amino]-N-hidroksi-2-pirazin karboksimidamida (77.0 mg, 0.218 mmol) u piridinu (2 mL) na 25°C obrađena je s 9-fluorenilmetil kloroformatom (68.0 mg, 0.263 mmol). Reakcijska smjesa miješana je na 25°C tijekom 45 min. Reakcijska smjesa zatim je razrijeđena etil acetatom, vodom i zasićenom otopinom natrijeva klorida. Smjesa je protresena i separirana. Vodeni sloj ekstrahiran je s etil acetatom. Kombinirani organski slojevi isušeni su preko bezvodnog natrijevog sulfata, profiltrirani i koncentrirani *in vacuo*. Biotage kromatografija (FLASH 40S, silikagel, 1/9 do 1/1 etil acetat/heksani) dala je željeni 5-[[[9H-fluoren-9-il)metoksi]karbonil]oksi]-2-pirazin karboksimidamid. Taj materijal otopljen je u metilen kloridu (0.5 mL). Otopina je ohlađena do 0°C i zatim je obrađena s trifluorooctenom kiselinom (0.16 mL, 2.077 mmol). Reakcijska smjesa miješana je na 0°C tijekom 30 min i na 25°C tijekom 30 min. Reakcijska smjesa je zatim obrađena dodatnom trifluorooctenom kiselinom (1.0 mL, 12.99 mmol) i miješana na 25°C tijekom 2 sata. Reakcijska smjesa je dalje obrađena trifluorooctenom kiselinom (1.0 mL, 12.99 mmol) i miješana na 25°C tijekom 2 sata. Reakcijska smjesa tada je razrijeđena s metilen kloridom, isprana tri puta sa zasićenom vodenom otopinom natrijeva bikarbonata, isušena preko bezvodnog natrijevog sulfata, profiltrirana i koncentrirana *in vacuo*, i zatim isušena pod visokim vakuumom čime se dobiva 5-amino-N-[[[(9H-fluoren-9-il)metoksi]karbonil]oksi]-2-pirazinkarboksimidamid (36.7 mg, 44.9%) kao bijela krutina: LRMS za C<sub>20</sub>H<sub>17</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub> (M-H)<sup>+</sup> na m/z = 376.

10

15

20

25

30

35

40

45

Otopina 2(R)-(3-kloro-4-metansulfonil-fenil)-3-ciklopentil-propan kiseline (140.0 mg, 0.423 mmol) u metilen kloridu (2 mL) ohlađena je do 0°C i zatim obrađena s N,N-dimetilformamidom (1 kap) i zatim oksalil kloridom (0.08 mL, 0.917 mmol). Reakcijska smjesa koncentrirana je *in vacuo* čime je dobiveno ulje. Otopina tog ulja u metilen kloridu (2 mL) ohlađena je do 0°C i zatim obrađena muljem 5-amino-N-[[[(9H-fluoren-9-il)metoksi]karbonil]oksi]-2-pirazin karboksimidamida (210 mg, pretpostavljeno 0.45 mmol) i piridina (0.04 mL, 0.495 mmol) u tetrahidrofuranu (2 mL) nakon čega slijedi ispiranje mulja tetrahidrofuranom (1 mL) u reakcijsku smjesu. Rezultirajuća narančasta reakcijska smjesa obrađena je s piridinom (0.04 mL, 0.495 mmol) i zatim miješana na 0°C tijekom 30 min i onda na 25°C još 22 h. Reakcijska smjesa razrijeđena je s etil acetatom, isprana sa zasićenom vodenom otopinom natrijeva bikarbonata, isušena preko bezvodnog natrijeva sulfata, profiltrirana, i koncentrirana *in vacuo*. Biotage kromatografija (FLASH 40S, silikagel, 1/4 do 1/1 etil acetat/heksani) dala je (R)-3-kloro- $\alpha$ -(ciklopentilmetil)-N-[2-[[[[[(9H-fluoren-9-il)metoksi]karbonil]oksi]-amino]iminoetil]-5-pirazinil]-4-(metilsulfonil)benzeneacetamid (151.9 mg, 52.2%) kao sivobijelu pjenu: LRMS za C<sub>35</sub>H<sub>34</sub>ClN<sub>5</sub>O<sub>6</sub>S (M+H)<sup>+</sup> na m/z=688.

35

40

45

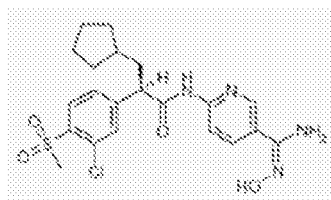
50

55

Otopina (R)-3-kloro- $\alpha$ -(ciklopentilmetil)-N-[2-[[[[[(9H-fluoren-9-il)metoksi]karbonil]oksi]amino]iminoetil]-5-pirazinil]-4-(metilsulfonil)benzenacetamida (130.0 mg, 0.189 mmol) u piridinu (2 mL) obrađena je s trietilaminom (0.26 mL, 1.865 mmol) i miješana na 25° C tijekom 2 h. Reakcijska smjesa koncentrirana je *in vacuo*. Talog je razrijeđen s etil acetatom. Organski sloj ispran je s 0.1 N vodenom otopinom klorovodične kiseline i zatim s vodenom otopinom bakarnog (II) sulfata, isušena preko bezvodnog natrijeva sulfata, profiltrirana i koncentrirana *in vacuo*. Biotage kromatografija (FLASH 40S, silikagel 2/1 etil acetat/heksani) dala je 2(R)-(3-kloro-4-metansulfonil-fenil)-3-ciklopentil-N-[5-(N-hidroksikarbamimidoil)-pirazin-2-il]-propionamid (42.1 mg, 47.8%) kao bijelu krutinu: tt 117-121°C; (ES)<sup>+</sup>-HRMS m/e izrač. za C<sub>20</sub>H<sub>24</sub>ClN<sub>5</sub>O<sub>4</sub>S (M+H)<sup>+</sup> 466.1311, pronadeno 466.1302.

### Primjer 2

45 **2(R)-(3-Kloro-4-metansulfonil-fenil)-3-ciklopentil-N-[5-(N-hidroksikarbamimidoil)-piridin-2-il]-propionamid**



Otopina 2(R)-(3-kloro-4-metansulfonil-fenil)-3-ciklopentil-propan kiseline (pripravljene kao u Primjeru 1, 300 mg, 0.91 mmol) u metilen-kloridu (10 mL) i N,N dimetilformamida (1 kap) ohlađena do 0°C obrađena je s 2.0 M otopinom oksalil klorida u metilen kloridu (0.52 mL, 1.04 mmol). Reakcija je miješana na 0°C 30 min. Reakcija je tada koncentrirana *in vacuo* kako bi se dobilo svijetložuto ulje. Talog je zatim obraden s otopinom 2-amino-5-cijanopiridina (216 mg, 1.80 mmol) u tetrahidrofuranu (5 mL) i piridinu (0.37 mL, 4.5 mmol). Reakcija je zatim miješana na 25°C 16 h. Tada je reakcija razrijeđena s vodom (15 mL) i ekstrahirana s metilen-kloridom (3 x 25 mL). Kombinirani organski slojevi isušeni su preko natrijeva sulfata, profiltrirani, i koncentrirani *in vacuo*. Biotage kromatografija (FLASH 12M, silikagel, 70/30 heksan/etil-acetat) dala je 2(R)-(3-kloro-4-metansulfonil-fenil)-N-(5-cijano-piridin-2-il)-3-ciklopentil-

50

55

60

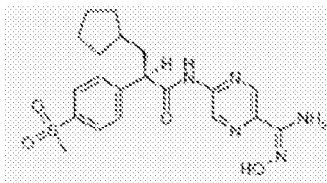
65

propionamid (53 mg, 86%) kao bezbojno ulje: (ES)<sup>+</sup>-HRMS m/e izrač. za C<sub>21</sub>H<sub>22</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S (M+H)<sup>-</sup> 432.1143, pronađeno 432.1147.

Otopina 2(R)-(3-kloro-4-metansulfonyl-fenil)-N-(5-cijano-piridin-2-il)-3-ciklopentil-propionamida (74 mg, 0.17 mmol) u etanolu (1 mL) i vodi (0.5 mL) obrađena je s hidroksilamin hidrokloridom (14 mg, 0.21 mmol) i natrijevim karbonatom (9 mg, 0.08 mmol). Ta otopina je zatim zagrijavana na 70°C 1.5 h, nakon čega je produkt istaložen iz otopine. Rezultirajuća krutina je skupljena filtracijom, isprana s vodom, i isušena pod vakuumom kako bi se dobio 2(R)-(3-kloro-4-metansulfonyl-fenil)-3-ciklopentil-N-[5-(N-hidroksikarbamimidoil)-piridin-2-il]-propionamid (27 mg, 34%) kao bijela krutina: (ES)<sup>+</sup>-HRMS m/e izrač. za C<sub>21</sub>H<sub>25</sub>ClN<sub>4</sub>O<sub>4</sub>S (M+H)<sup>+</sup> 465.1358, pronađeno 465.1362.

### Primjer 3

#### 3-Ciklopentil-2(R)-N-[5-(N-hidroksikarbamimidoil)-pirazin-2-il]-2-(4-metansulfonyl-fenil)-propionamid



Smjesa 4-(metiltio)feniloctene kiseline (50 g, 272 mmol) u tetrahydrofuranu (250 mL) obrađena je s kalijevim karbonatom koji je svježe smrvljen u prah (93.8 g, 679 mmol). Vrlo blaga egzoterma je uslijedila i rezultirajuća bijela suspenzija miješana na 25-26°C 30 min. Reakcijska smjesa je zatim ohlađena do -10°C i obrađena s trimetilacetil kloridom (35.5 mL, 285 mmol) preko 30 min. Nakon završetka dodavanja, reakcijska smjesa zatim je miješana na -10°C do -5°C 30 min i zatim je preko 15 min obrađivana s (1R,2R)-(-)-pseudoefedrinom (59.5 g, 353 mmol) u obrocima uz održavanje temperature reakcijske smjese između -10°C i -4°C. Reakcijska smjesa je zatim miješana na -7°C do 0°C 3 h. Reakcijska smjesa zatim je ugašena na 0°C dodatkom vode (150 mL). Nakon snažnog miješanja 10 min, dodan je toluen (150 mL), i reakcijska smjesa miješana 5 min. Organski sloj je odvojen i ispran s vodom (2 x 100 mL). Kombinirani vodeni slojevi su ponovo ekstrahirani s toluenom (1 x 50 mL). Kombinirani organski slojevi isprani su redom s 1N vodenom otopinom sulfatne kiseline (1 x 200 mL), i zasićenom vodenom otopinom natrijeva hidrogenkarbonata (1 x 200 mL), i otopinom vode/zasićene vodene otopine natrijeva klorida (1:1, 1 x 50 mL). Rezultirajuća organski sloj zatim je koncentriran *in vacuo* kako bi se dobila bijela krutina. Ta bijela krutina je sušena preko noći pod visokim vakuumom (0.4 mm Hg) kako bi se dobio sirovi N-[2(R)-hidroksi-1(R)-metil-2(R)-fenil-etil]-N-metil-2-(4-metilsulfanil-fenil)-acetamid (82.8 g, 92.6% čist analizom pomoću visokodjelotvorne tekućinske kromatografije). Ovaj materijal je otopljen u toluenu (225 mL) na refluksu. Nakon stajanja u hladnjaku preko vikenda, rezultirajući kristalni materijal je skupljen filtracijom, ispran s hladnim toluenom (3 x 35 mL) i isušen pod visokim vakuumom kako bi se dobio N-[2(R)-hidroksi-1(R)-metil-2(R)-fenil-etil]-N-metil-2-(4-metilsulfanil-fenil)-acetamid (66.1 g, 73.1%) kao bijeli kristali: tt 112-113°C; 99.6% čist analizom pomoću visokodjelotvorne tekućinske kromatografije. Uvjeti visokodjelotvorne tekućinske kromatografije su kako slijedi: Kolona: ES Si, 3μ 5 x 150 mm

Mobilna faza: 30% tetrahydrofuran u heptanu na 1 mL/min Detekcija: UV, 259 nm. Vrijeme zadržavanja: 20 min

Otopina 1,1,1,3,3,3-heksametildisilazana (98.4 mL, 457 mmol) u tetrahydrofuranu (400 mL) ohlađena je do -20°C i zatim obrađena s 2.29 M otopinom n-butillitija u heksanu (182 mL, 418 mmol) preko 35 min uz održavanje temperature između -20°C i -15°C. Reakcijska smjesa je miješana na -20°C 30 min i zatim je obrađena s otopinom N-[2(R)-hidroksi-1(R)-metil-2(R)-fenil-etil]-N-metil-2-(4-metilsulfanil-fenil)-acetamida (66.1 g, 201 mmol) u tetrahydrofuranu (500 mL) preko 50 min dok je temperatura održavana između -20°C i -15°C. Rezultirajuća žuta otopina miješana je na 0°C 30 min i zatim obrađena s prethodno miješanom otopinom 1,3-dimetil-3,4,5,6-tetrahidro-2(1H)-pirimidinona (51 mL, 418 mmol) i jodomtilciklopentana pripremljenom kao u Primjeru 1, 50.6 g, 239 mmol) preko 30 min. Rezultirajuća reakcijska smjesa miješana je na 0°C 4 h. Tada je reakcijska smjesa ulivena u toluen (400 mL). Organska faza je redom isprana s otopinom vode/zasićene vodene otopine natrijeva klorida (1:1, 1 x 1000 mL), otopinom vode/zasićene vodene otopine natrijeva klorida (1:2, 1 x 1000 mL), 1M vodenom otopinom sulfatne kiseline (1 x 800 mL), vodom (1 x 200 mL), i zasićenom vodenom otopinom natrijeva hidrogenkarbonata (1 x 1000 mL). Rezultirajući organski sloj koncentriran je *in vacuo* kako bi se dobio sirovi 3-ciklopentil-N-[2(R)-hidroksi-1(R)-metil-2(R)-fenil-etil]-N-metil-2(R)-(4-metilsulfanil-fenil)-propionamid kao uljasti žuti talog (98.5% čist analizom pomoću visokodjelotvorne tekućinske kromatografije). Taj materijal otopljen je u etil-acetatu (70 mL) i redom obrađen s heksanom (200 mL). Otopina je pohranjena u hladnjaku tijekom vikenda. Rezultirajuća krutina je skupljena filtracijom, isprana s hladnim heksanom (pribl. -10°C, 3 x 30 mL), i zatim isušena pod visokim vakuumom kako bi se dobio 3-ciklopentil-N-[2(R)-hidroksi-1(R)-metil-2(R)-fenil-etil]-N-metil-2(R)-(4-metilsulfanil-fenil)-propionamid (48.8 g, 59%) kao bijela krutina: tt 82-84°C; 100% čist analizom pomoću visokodjelotvorne tekućinske kromatografije. Kombinirani filtrati i rezultati ispiranja su koncentrirani *in vacuo*, i talog (34.4 g) stavljen na vrh sloja silikagela za tankoslojnu kromatografiju (2-25 μ, 70 g). Sloj silikagela zatim je ispran s otopinom heksana/etil acetata (4:1, 1.5 L), i kombinirani organski slojevi koncentrirani *in vacuo*. Rezultirajuće blijedožuto ulje otopljeno je u etil acetatu (35 mL) i zatim obrađeno s heksanom

(100 mL). Otopina je pohranjena u hladnjaku preko noći. Rezultirajuća krutina je skupljena filtracijom, isprana s hladnim heksanom (približno  $-10^{\circ}\text{C}$ , 3 x 25 mL), i isušena pod visokim vakuumom kako bi se dobio 3-ciklopentil-N-[2(R)hidroksi-1(R)-metil-2(R)-fenil-etil]-N-metil-2(R)-(4-metilsulfanil-fenil)-propionamid (17.3 g, 20.9%) kao bijela krutina:  $t_{\text{t}} 83-85^{\circ}\text{C}$ ; 99.6% čist analizom pomoću visokodjelotvorne tekućinske kromatografije. Ova dva dijela su kombinirana kako bi se dobio željeni diastereomer, 3-ciklopentil-N-[2(R)hidroksi-1(R)-metil-2(R)-fenil-etil]-N-metil-2(R)-(4-metilsulfanil-fenil)-propionamid (66.1 g, 79.9%), kao bijela krutina. Uvjeti visokodjelotvorne tekućinske kromatografije su kako slijedi:

Kolona: ES Si,  $3\mu 5 \times 150$  mm

Mobilna faza: 20% tetrahidrofuran u heptanu na 1 mL/min Detekcija: UV, 259 nm

Vrijeme zadržavanja: 9.2 min (neželjeni diastereomer) i 14.4 min (željeni diastereomer)

Otopina 3-ciklopentil-N-[2(R)hidroksi-1(R)-metil-2(R)-feniletil]-N-metil-2(R)-(4-metilsulfanil-fenil)-propionamida (4.00 g, 9.72 mmol) u dioksanu (8 mL) obrađena je s 9N vodenom otopinom sulfatne kiseline (7.7 mL). Dvofazna smjesa je zagrijavana na refluksu, rezultirajući u homogenoj bezbojnoj otopini. Nakon zagrijavanja na refluksu 16 h, reakcijska smjesa je ohlađena do  $5^{\circ}\text{C}$  s ledenom vodenom kupelji i zatim obrađena kap po kap s vodom (20 mL) kako bi se istaložio produkt. Nakon što je rezultirajuća suspenzija miješana 1 h uz ledeno-vodeno hlađenje, krutina je skupljena filtracijom, isprana s vodom (4 x 10 mL), i osušena usisavanjem kako bi se dobila sirova 3-ciklopentil-2(R)-(4-metilsulfanil-fenil)-propan kiselina (2.57 g, 96.6%, 96.3% čista analizom pomoću kiralne visokodjelotvorne tekućinske kromatografije) kao svijetlosmeđa krutina. Ovaj materijal je otopljen u ledenoj octenoj kiselini (5 mL) na refluksu i zatim obrađen s vodom (1 mL) kako bi se započela kristalizacija. Kupelj za hlađenje je uklonjena, i zatim je suspenziji kap po kap dodana voda (4 mL) kako bi se završila kristalizacija. Smjesa je ostavljena da se rashladi do temperature okoliša. Nakon 1 h miješanja, krutina je skupljena filtracijom. Krutina je isprana s otopinom octene kiseline/vode (1:1, 10 mL) i vodom (4 x 10 mL), i zatim isušena kako bi se dobila 3-ciklopentil-2(R)-(4-metilsulfanil-fenil)-propan kiselina (2.24 g, 87.2%) kao bijela krutina:  $t_{\text{t}} 75-76^{\circ}\text{C}$ ; 96.4% čista analizom pomoću kiralne visokodjelotvorne tekućinske kromatografije. Uvjeti kiralne visokodjelotvorne tekućinske kromatografije su kako slijedi:

Kolona: Chiralpak AS,  $5\mu, 5 \times 250$  mm

Mobilna faza: 6% izopropanol u heksanu + 0.1% TFA na 0.5 mL/min

Detekcija: UV, 259 nm

Vrijeme zadržavanja: 13.2 min (željeni R-izomer) i 17.1 min (S-izomer)

Otopina 3-ciklopentil-2(R)-(4-metilsulfanil-fenil)-propan kiseline (50.03 g, 189.21 mmol) u mravljoj kiselini (189 mL) ohlađena je do  $0^{\circ}\text{C}$  i zatim polagano obrađena s 30% vodenom otopinom vodikovog peroksida (58 mL, 567.64 mmol). Rezultirajuća reakcijska smjesa je ostavljena da se miješa na  $0^{\circ}\text{C}$  1 h i zatim ostavljena da se ugrije do  $25^{\circ}\text{C}$  gdje je miješana 3 h. Reakcijska smjesa je ponovo ohlađena do  $0^{\circ}\text{C}$  i zatim polagano ugašena sa zasićenom vodenom otopinom natrijeva bisulfita (500 mL). Nastao je talog. Rezultirajuća suspenzija miješana je na  $0^{\circ}\text{C}$  1 h i zatim je krutina profiltrirana. Krutina je isprana s hladnom vodom (4 x 700 mL) i isušena usisavanjem kako bi se dobila 3-ciklopentil-2(R)-(4-metansulfonilfenil)-propan kiselina kao kremasta krutina:  $t_{\text{t}} 138-140^{\circ}\text{C}$ ; EI-HRMS m/e izrač. za  $\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{O}_4\text{S}$  (M) 296.1082, pronađeno 296.1080.

Otopina trifenilfosfina (5.75 g, 21.7 mmol) u bezvodnom metilen-kloridu (35 mL) pod argonom na  $0^{\circ}\text{C}$  obrađena je s N-bromosukcinimidom (3.86 g, 21.7 mmol). Smjesa je ostavljena da se miješa 15 min na  $0^{\circ}\text{C}$  i zatim je obrađena s 3-ciklopentil-2(R)-(4-metansulfonilfenil)-propan kiselinom (4.95 g, 16.7 mmol). Rezultirajuća smjesa zatim je ostavljena da se ugrije do  $25^{\circ}\text{C}$  10 min. Tada je dodan 2-amino-5-bromopirazin (5.81 g, 33.4 mmol) zatim je polagano dodan piridin (5.5 mL, 68.0 mmol). Ova smjesa je ostavljena miješati 3h na  $25^{\circ}\text{C}$ , kada je reakcija koncentrirana *in vacuo*. Talog je otopljen u etil acetatu i redom ispran s 1N vodenom otopinom klorovodične kiseline (150 mL), 10% vodenom otopinom natrijeva karbonata (100 mL), i zasićenom vodenom otopinom natrijeva klorida (250 mL). Organski sloj je isušen preko natrijeva sulfata, profiltriran, i koncentriran *in vacuo*. Biotage kromatografija (FLASH 75S, silikagel, 2.5% do 5% gradijent etilacetat/metilen klorid) dala je 2(R)-(4-metansulfonil-fenil)-3-ciklopentil-5-bromo-pirazin-2-il-propionamid (6.12 g, 81 %) kao svijetložutu krutinu.

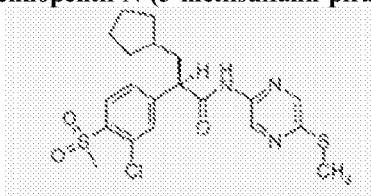
Otopina 2(R)-(4-metansulfonil-fenil)-3-ciklopentil-5-bromo-pirazin-2-il-propionamida (6.11 g, 13.5 mmol), kalijeva cijanida (2.27 g, 33.8 mmol), bakar(I)jodida (6.43 g, 33.8 mmol), tetrakis(trifenilfosfin)paladija(0) (320 mg, 0.27 mmol), i 18-kruna-6 (365 mg, 1.37 mmol) u bezvodnom N,N-dimetilformamidu (30 mL) zagrijavana je na  $150^{\circ}\text{C}$  pod argonom. Nakon 4 h, smjesa je ostavljena da se rashladi do  $25^{\circ}\text{C}$ . Smjesa je koncentrirana na oko jednu polovinu volumena i zatim je dodan kloroform (700 mL) kako bi se istaložile bakarne soli. Smjesa je profiltrirana kroz sloj dijatomejske zemlje, i soli isprane s toplim kloroformom (2 x 100 mL). Filtrat je zatim koncentriran *in vacuo*. Biotage kromatografija (FLASH 75S, silikagel, 0% do 35% gradijent etil-acetat/heksan) dala je 2(R)-(4-metansulfonil-fenil)-3-ciklopentil-5-cijano-pirazin-2-il-propionamid (4.49 g, 83%) kao svijetložutu krutinu:  $t_{\text{t}} 229-231^{\circ}\text{C}$ ; (ES)<sup>+</sup>-HRMS m/e izrač. za  $\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{N}_4\text{O}_3\text{S}_2$  (M+H)<sup>+</sup> 399.1486, pronađeno 399.1488.

Smjesa 2(R)-(4-metansulfonil-fenil)-3-ciklopentil-5-cijano-pirazin-2-il-propionamida (1.00 g, 2.51 mmol) i hidroksilamin hidroklorida (219 mg, 3.15 mmol) u pH = 7 puferu/etanolu (40 mL) zagrijavana je na  $70^{\circ}\text{C}$ . Nakon 17h,

smjesa je ostavljena da se rashladi do 25°C i zatim je koncentrirana *in vacuo*. Smjesa je ekstrahirana s etil-acetatom (3 x 50 mL). Kombinirani organski slojevi isprani su sa zasićenom vodenom otopinom natrijeva klorida, isušeni preko natrijeva sulfata, profiltrirani, i koncentrirani *in vacuo*. Sirovi produkt je pročišćen visokodjelotvornom tekućinskom kromatografijom reverznih faza (C-18, acetonitril/voda, 0.1% trifluorocetna kiselina, gradijent 40% do 80% acetonitrila), i frakcije koje su sadržavale produkt su koncentrirane *in vacuo* i liofilizirane kako bi se dobio 3-ciklopentil-2(R)-N-[5-(N-hidroksikarbamimidoil)-pirazin-2-il]-2-(4-metansulfonil-fenil)-propionamid (740 mg, 68%) kao sivobijela krutina: tt 223°C (razgr.); (ES)<sup>+</sup>-HRMS m/e izrač. za C<sub>20</sub>H<sub>26</sub>N<sub>5</sub>O<sub>4</sub>S (M+H)<sup>+</sup> 432.1700, pronađeno 432.1706.

#### Primjer 4

##### 2(R)-(3-Kloro-4-metansulfonil-fenil)-3-ciklopentil-N-(5-metilsulfanil-pirazin-2-il)-propionamid

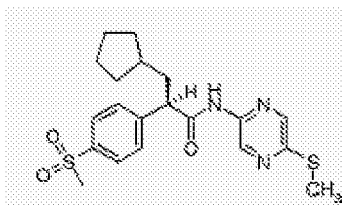


Smjesa tetrakis(trifenilfosfin)paladija(0) (3.32 g, 2.87 mmol) i 2-amino-5-bromopirazina (5.00 g, 28.73 mmol) u N,N-dimetilformamidu (144 mL) obradeno je s 95% natrijevim tiometoksidom (4.24 g, 57.47 mmol). Rezultirajuća reakcijska smjesa zagrijavana je na 60°C 10 h. Reakcijska smjesa ostavljena je da se rashladi do 25°C i zatim je ulivena u zasićenu vodenu otopinu natrijeva hidrogenkarbonata (500 mL). Produkt je ekstrahirano s etil-acetatom (5 x 200 mL). Kombinirani organski slojevi isprani su sa zasićenom vodenom otopinom natrijeva klorida (1 x 200 mL), isušeni preko natrijeva sulfata, profiltrirani, i koncentrirani *in vacuo*. Flash kromatografija (Merck silikagel 60, 230-400 mesh, 30% etilacetat/heksan) dala je 5-metilsulfanil-pirazin-2-ilamin (1.66 g, 40.9%) kao narančastu krutinu: tt 65-67°C; EI-HRMS m/e izrač za C<sub>5</sub>H<sub>7</sub>N<sub>3</sub>S (M<sup>+</sup>) 141.0361, pronađeno 141.0357.

Otopina 2(R)-(3-kloro-4-metansulfonil-fenil)-3-ciklopentil-propan kiseline (pripravljene kao u Primjeru 1, 2.34 g, 7.08 mmol) i N,N-dimetilformamida (5 kapi) u metilen kloridu (15 mL) ohlađena je do 0°C. Reakcijska smjesa zatim je obradeno s oksalil-kloridom (1.24 mL, 14.16 mmol). Reakcijska smjesa miješana je na 0°C 15 min i zatim na 25°C 2 h. Otopina je zatim koncentrirana *in vacuo*, i žuta polukrutina otopljena u metilen-kloridu (8 mL). Rezultirajuća otopina dodana je kap po kap putem lijevka za dodavanje na 0°C otopini 5-metilsulfanil-pirazin-2-ilamina (1.0 g, 7.08 mmol) u metilen- kloridu (5 mL) i piridinu (0.86 mL, 10.6 mmol). Reakcijska smjesa je miješana na 0°C 2 h i zatim na 25°C preko noći. Reakcijska smjesa je ugašena s 1N vodenom otopinom limunske kiseline (10 mL) te miješana 10 min. Reakcija je zatim razrijeđena s vodom (50 mL), metilen-kloridom (100 mL), i 1N vodenom otopinom limunske kiseline (25 mL). Slojevi su odvojeni, i organski sloj zatim ispran sa zasićenom vodenom otopinom natrijeva hidrogenkarbonata (50 mL) i zasićenom vodenom otopinom natrijeva klorida (50 mL), isušeno preko magnezijeva sulfata, profiltrirano, i koncentrirano *in vacuo*. Biotage kromatografija (FLASH 40M, silikagel, 25% etil-acetat/heksan) dala je nečisti produkt. Ponovno pročišćavanje Biotage kromatografijom (FLASH 40M, silikagel, 50% etil-acetat/heksan) dalo je 2(R)-(3-kloro-4-metansulfonil-fenil)-3-ciklopentil-N-(5-metilsulfanil-pirazin-2-il)-propionamid (1.75 g, 54%) kao bijelu pjenu: tt 65-70°C (pjena u gel); (ES)<sup>+</sup>-HRMS m/e izrač za C<sub>20</sub>H<sub>24</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S<sub>2</sub> (M+H)<sup>+</sup> 454.1021, pronađeno 454.1026.

#### Primjer 5

##### 3-Ciklopentil-2(R)-(4-metansulfonil-fenil)-N-(5-metilsulfanil-pirazin-2-il)-propionamid



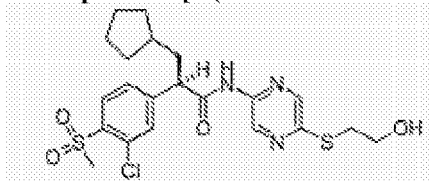
Otopina 3-ciklopentil-2(R)-(4-metansulfonil-fenil)-propan kiseline (pripravljene kao u Primjeru 3, 1.21 g, 4.07 mmol) i N,N-dimetilformamida (5 kapi) u metilen-kloridu (10 mL) ohlađena je do 0°C. Reakcijska smjesa je zatim obradeno s oksalil-kloridom (0.53 mL, 6.10 mmol), i rezultirajuća reakcijska smjesa miješana na 0°C 1 h. Otopina je zatim koncentrirana *in vacuo*, i narančasto-smeđi gel otopljen u metilen-kloridu. Rezultirajuća otopina dodana je kap po kap putem lijevka za dodavanje na 0°C otopini 5-metilsulfanil-pirazin-2-ilamina (pripravljeno kao u Primjeru 4, 0.58 g, 4.07 mmol) u metilen-kloridu (10 mL) i piridinu (0.36 mL, 4.48 mmol). Reakcijska smjesa je miješana na 0°C 30 min i zatim je ostavljena da se zagrije do 25°C gdje je miješana 3 h. Reakcijska smjesa je ugašena s 1N vodenom otopinom limunske kiseline (10 mL) te je miješana 15 min. Reakcija je zatim razrijeđena s etil-acetatom (75 mL) i 1N vodenom otopinom limunske kiseline (50 mL). Slojevi su odvojeni, i organski sloj zatim ispran sa zasićenom vodenom otopinom



natrijeva hidrogenkarbonata (50 mL), vodom (50 mL), i zasićenom vodenom otopinom natrijeva klorida (50 mL), isušen preko magnezijeva sulfata, filtriran, i koncentriran *in vacuo*. Biotage kromatografija (FLASH 40M, silikagel, 50% etil-acetat/heksan) dala je 3-ciklopentil-2(R)-(4-metansulfonyl-fenil)-N-(5-metilsulfonyl-pirazin-2-il)-propionamid (0.864 g, 51%) kao bijelu pjenu: tt 71-77°C (pjena u gel); (ES)<sup>+</sup>-HRMS m/e izrač za C<sub>20</sub>H<sub>25</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S<sub>2</sub> (M+H)<sup>+</sup> 420.1410, pronadeno 420.1415.

#### Primjer 6

##### 2(R)-(3-Kloro-4-metansulfonyl-fenil)-3-ciklopentil-N-[5-(2-hidroksi-etilsulfonyl)-pirazin-2-il]-propionamid

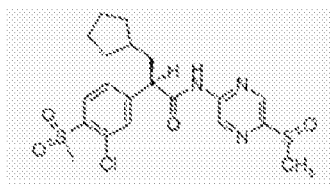


Miješana otopina trifetilfosfina (8.57 g, 32.6 mmol) u bezvodnom metilen-kloridu (110 mL) pod dušikom na 0°C obrađena je s N-bromosukcinimidom (5.80 g, 32.6 mmol). Nakon 15 min, reakcijskoj smjesi dodana je 2(R)-(3-kloro-4-metansulfonyl-fenil)-3-ciklopentil-propion kiselina (pripravljena kao u Primjeru 1, 9.00 g, 27.2 mmol). Smjesa je ostavljena da se ugrije do 25°C. Nakon miješanja na 25°C 10 min, reakcija je obrađena s 2-amino-5-bromopirazinom (7.92 g, 45.6 mmol) zatim s piridinom (8.79 mL, 108.8 mmol). Smjesa je ostavljena da se miješa do 25°C 1.5 h. Tada je reakcija razrijeđena s metilen- kloridom i zatim isprana s 1N vodenom otopinom klorovodične kiseline (200 mL) zatim s 10% vodenom otopinom kalijeva karbonata (100 mL). Organski sloj je isušen preko natrijeva sulfata, filtriran, i koncentriran *in vacuo*. Flash kromatografija (Merck silikagel 60, 70-230 mesh, 30% etil acetat/heksan) dala je N-(5-bromo-pirazin-2-il)-2(R)-(3-kloro-4-metansulfonyl-fenil)-3-ciklopentil-propionamid (10.02 g, 76%) kao bijelu pjenu: tt 77-82°C (pjena u gel); (ES)<sup>+</sup>-HRMS m/e izrač. za C<sub>19</sub>H<sub>21</sub>BrClN<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S (M+H)<sup>+</sup> 486.0249, pronadeno 486.0255.

Smjesa N-(5-bromo-pirazin-2-il)-2(R)-(3-kloro-4-metansulfonyl-fenil)-3-ciklopentil-propionamida (94 mg, 0.19 mmol), merkaptotetanola (0.031 mL, 0.44 mmol) i tetrakis(trifenilfosfin)paladij(0) (111 mg, 0.097 mmol) u bezvodnom N,N-dimetilformamidu (0.5 mL) zagrijavana je na 120°C u zataljenoj cjevčici. Nakon 3 h, smjesa je ostavljena da se rashladi do 25°C, razrijeđena je s vodom, i zatim ekstrahirana s dietil-eterom. Organski sloj je isušen preko natrijeva sulfata, filtriran, i koncentriran *in vacuo*. Flash kromatografija (Merck silikagel 60, 230-400 mesh, 55% etil-acetat/heksan) dala je 2(R)-(3-kloro-4-metansulfonyl-fenil)-3-ciklopentil-N-[5-(2-hidroksi-etilsulfonyl)-pirazin-2-il]-propionamid (58 mg, 62%) kao svijetlosmeđu pjenu: tt = 78-81°C; (ES)<sup>+</sup>-HRMS m/e izrač za C<sub>21</sub>H<sub>27</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>4</sub>S<sub>2</sub> (M+H)<sup>+</sup> 484.1126, pronadeno 484.1131.

#### Primjer 7

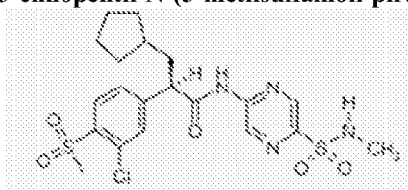
##### 2(R)-(3-Kloro-4-metansulfonyl-fenil)-3-ciklopentil-N-(5-metanesulfonyl-pirazin-2-il)-propionamid



Otopina 2(R)-(3-kloro-4-metansulfonyl-fenil)-3-ciklopentil-N-(5-metilsulfonyl-pirazin-2-il)-propionamida (pripravljenog kao u Primjeru 4, 0.20 g, 0.441 mmol) u tetrahidrofuranu (3 mL) dodana je kap po kap otopini natrij-*meta*-perjodata (0.189 g, 0.882 mmol) u vodi (1.5 mL). Rezultirajuća reakcijska smjesa miješana je na 25°C 72 h. Reakcijska smjesa je zatim koncentrirana *in vacuo*, i talog zatim razrijeđen s kloroformom (25 mL). Organski sloj je ispran s vodom (25 mL), isušen preko magnezijeva sulfata, filtriran, i koncentriran *in vacuo*. Biotage kromatografija (FLASH 40S, silikagel, 67% etil-acetat/heksan) dala je 2(R)-(3-kloro-4-metansulfonyl-fenil)-3-ciklopentil-N-(5-metan-sulfonyl-pirazin-2-il)-propionamid (96 mg, 46%) kao bijelu pjenu: tt 88-95°C (pjena u gel); (ES)<sup>+</sup>- HRMS m/e izrač. za C<sub>20</sub>H<sub>24</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>4</sub>S<sub>2</sub> (M+H)<sup>+</sup> 470.0970 pronadeno 470.0976.

#### Primjer 8

##### 2(R)-(3-Kloro-4-metansulfonyl-fenil)-3-ciklopentil-N-(5-metilsulfamoil-pirazin-2-il)-propionamid



45

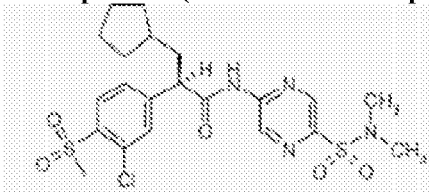
Otopina 2(R)-(3-kloro-4-metansulfonil-fenil)-3-ciklopentil-N-(5-metansulfonil-pirazin-2-il)-propionamida (pripravljenog kao u Primjeru 7, 0.30 g, 0.65 mmol) u metilen- kloridu (5.6 mL) obrađena je s trifluoroctenim anhidridom (0.40 mL, 2.83 mmol). Rezultirajuća reakcijska smjesa je zagrijavana na refluksu 90 min. Reakcija je ostavljena da se rashladi do 25°C i zatim koncentrirana *in vacuo* kako bi se dobio 5-[2(R)-(3-kloro-4-metansulfonil-fenil)-3-ciklopentilpropionilamino]-pirazin-2-il-sulfanil metil ester trifluoro-octene kiseline koji je upotrijebljen bez daljnjeg pročišćavanja.

Otopina sirovog 5-[2(R)-(3-kloro-4-metansulfonil-fenil)-3-ciklopentil-propionilamino]-pirazin-2-il-sulfanil metil estera trifluoro-octene kiseline (0.37 g, bazirano na 0.65 mmol sirovog materijala) u metanolu (2.5 mL) i trietilamina (2.5 mL, 17.9 mmol) miješana je na 25°C 2h, i zatim je reakcijska smjesa koncentrirana *in vacuo*. Rezultirajuće narančasto ulje je otopljeno u metilen-kloridu (10 mL) i zatim je isprano s 0.5 M vodenom otopinom klorovodične kiseline (10 mL). Vodeni sloj je ekstrahiran s metilen kloridom (3 x 3 mL). Kombinirani organski slojevi isušeni su preko natrijeva sulfata, profiltrirani, i koncentrirani *in vacuo* kako bi se dobio 2(R)-(3-kloro-4-metansulfonil-fenil)-3-ciklopentil-N-(5-mercaptopirazin-2-il)-propionamid kao narančasta krutina koja je upotrijebljena bez daljnjeg pročišćavanja.

Otopina sirovog 2(R)-(3-kloro-4-metansulfonil-fenil)-3-ciklopentil-N-(5-merkpto-pirazin-2-il)-propionamida (0.29 g, bazirano na 0.65 mmol sirovog materijala) u acetonitrilu (6.5 mL) obrađena je s usitnjenim kalijevim nitratom (0.192 g, 1.90 mmol) i zatim sulfuril kloridom (0.150 mL, 1.87 mmol). Rezultirajuća otopina miješana je na 25°C 15 min, kada je masena spektrometrija niske razlučivosti pokazala prisutnost željenog sirovog produkta u otopini, 5-[2(R)-(3-kloro-4-metansulfonil-fenil)-3-ciklopentil-propionilamino]-pirazin-2-sulfonil klorida. Jedna polovina volumena ove otopine napunjena je s 2.0 M otopinom metilamina u tetrahidrofuranu (0.65 mL, 1.30 mmol) i miješana na 25°C 5 min, kada je nastao talog. Rezultirajuća reakcijska smjesa razrijeđena je s metilen-kloridom (15 mL), i organski sloj ispran sa zasićenom vodenom otopinom natrijeva hidrogenkarbonata (10 mL) i 1N vodenom otopinom limunske kiseline (10 mL). Kombinirani vodeni slojevi su ponovo ekstrahirani s metilen-kloridom (2 x 5 mL). Kombinirani organski slojevi su zatim koncentrirani *in vacuo*. Flash kromatografija (Merck silikagel 60, 75% etil-acetat/heksan) dala je nečisti produkt. Nečisti produkt je ponovo pročišćen visokodjelotvornom kromatografijom reverznih faza (C-18, acetonitril/voda, 0.1% trifluoroctena kiselina, gradijent 50% do 100% acetonitrila). Frakcije koje su sadržavale produkt koncentrirane su *in vacuo* i liofilizirane kako bi se dobio 2(R)-(3-kloro-4-metansulfonil-fenil)-3-ciklopentil-N-(5-metilsulfamoil-pirazin-2-il)-propionamid (15 mg, -9% ukupni donos) kao žuta guma: (ES)<sup>+</sup>-HRMS m/e izrač za C<sub>20</sub>H<sub>25</sub>ClN<sub>4</sub>O<sub>5</sub>S<sub>2</sub> (M+Na)<sup>+</sup> 523.0847 pronadeno 523.0854.

### Primjer 9

#### 2(R)-(3-Kloro-4-metansulfonil-fenil)-3-ciklopentil-N-(5-dimetilsulfamoil- pirazin-2-il)-propionamid



Otopina 2(R)-(3-kloro-4-metansulfonil-fenil)-3-ciklopentil-N-(5-metansulfonil-pirazin-2-il)-propionamida (pripravljenog kao u Primjeru 7, 199.9 mg, 0.42 mmol) u metilen-kloridu (3.6 mL) obrađena je s trifluoroctenim anhidridom (0.25 mL, 1.77 mmol). Rezultirajuća reakcijska smjesa zagrijavana je na refluksu 90 min. Reakcijska smjesa ostavljena je da se rashladi do 25°C i zatim je koncentrirana *in vacuo* kako bi se dobio 5-[2(R)-(3-kloro-4-metansulfonil-fenil)-3-ciklopentil-propionilamino]-pirazin-2-il-sulfanil metil ester trifluoro-octene kiseline kao sirova žuta pjena (291.3 mg, 121%). Taj materijal je upotrijebljen bez daljnjeg pročišćavanja.

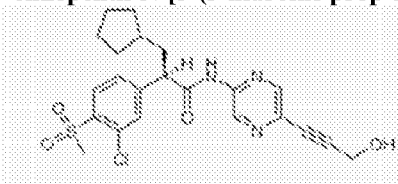
Otopina sirovog 5-[2(R)-(3-kloro-4- metansulfonil-fenil)-3-ciklopentil-propionilamino]-pirazin-2-il-sulfanil metil estera trifluoro-octene kiseline (240.7 mg, bazirano na 0.42 mmol sirovog materijala) u metanolu (1.7 mL) i trietilamina (1.6 mL, 11.48 mmol) miješana je na 25°C 3h te je reakcijska smjesa koncentrirana *in vacuo*. Rezultirajuće narančasto ulje otopljeno je u metilen-kloridu (11 mL) i zatim isprano s 0.5 M vodenom otopinom klorovodične kiseline (10 mL). Vodeni sloj je ponovo ekstrahiran s metilen-kloridom (3 x 3 mL). Kombinirani organski slojevi zatim su isušeni preko natrijeva sulfata, profiltrirani, i koncentrirani *in vacuo* kako bi se dobio 2(R)-(3-kloro-4-metansulfonil-fenil)-3-ciklopentil-N-(5-merkpto-pirazin-2-il)-propionamid kao sirova crveno-narančasta krutina (289.1 mg, 155%). Taj materijal je upotrijebljen bez daljnjeg pročišćavanja.

Otopina sirovog 2(R)-(3-kloro-4-metansulfonil-fenil)-3-ciklopentil-N-(5-merkpto-pirazin-2-il)-propionamida (187.1 mg, bazirano na 0.42 mmol sirovog materijala) u acetonitrilu (4.4 mL) obrađena je s natrijevim nitratom usitnjenim u prah (125.1 mg, 1.24 mmol) i zatim sulfuril kloridom (0.100 mL, 1.24 mmol). Rezultirajuća otopina miješana je na 25°C 30 min, kada je masena spektrometrija niske razlučivosti pokazala prisutnost željenog sirovog produkta u otopini, 5-[2(R)-(3-kloro-4-metansulfonil-fenil)-3-ciklopentil-propionilamino]-pirazine-2-sulfonil klorida. Ta otopina napunjena je s 2.0 M otopinom dimetilamina u tetrahidrofuranu (0.85 mL, 1.70 mmol). Reakcijska smjesa je miješana na 25°C preko

noći i zatim je napunjena s dodatnim alikvotom 2.0 M otopine dimetilamina u tetrahidrofuranu (0.21 mL, 0.42 mmol). Rezultirajuća reakcijska smjesa miješana je na 25°C 5-6 h i zatim je obrađena sa zadnjim alikvotom 2.0 M otopine dimetilamina u tetrahidrofuranu (0.21, 0.42mmol). Reakcijska smjesa je miješana na 25°C preko noći, uz praćenje masenom spektrometrijom niske razlučivosti. Rezultirajuća reakcijska smjesa razrijeđena je s etil acetatom (10 mL) i zatim je isprana sa zasićenom vodenom otopinom natrijeva hidrogenkarbonata (10 mL). Vodeni sloj je ponovo ekstrahiran s etil-acetatom (10 mL). Kombinirani organski slojevi isprani su s 1N vodenom otopinom limunske kiseline (10 mL), isušeni preko natrijeva sulfata, profiltrirani, i koncentrirani *in vacuo* na silikagelu (Merck silikagel 60, 230-400 mesh). Biotage kromatografija (FLASH 40S, silikagel, 40% etil-acetat/heksan) dala je nečisti produkt. Nečisti produkt je ponovo pročišćen visokodjelotvornom tekućinskom kromatografijom reverznih faza (C-18, acetonitril/voda, 0.1% trifluoroctena kiseline, gradijent 50% do 100% acetonitrila). Frakcije koje su sadržavale produkt su koncentrirane *in vacuo* i liofilizirane kako bi se dobio 2(R)-(3-kloro-4-metansulfonil-fenil)-3-ciklopentil-N-(5-dimetilsulfamoil-pirazin-2-il)-propionamid (44.6 mg, 20% ukupni donos) kao svijetložuta krutina: tt 100.2°C; (ES)<sup>+</sup>-HRMS m/e izrač za C<sub>21</sub>H<sub>27</sub>ClN<sub>4</sub>O<sub>3</sub>S<sub>2</sub> (M+H)<sup>+</sup> 515.1184, pronađeno 515.1189.

#### 15 Primjer 10

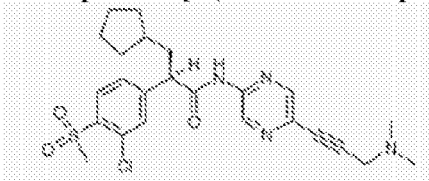
##### 2(R)-(3-Kloro-4-metansulfonil-fenil)-3-ciklopentil-N-[5-(3-hidroksi-prop-1-inil)-pirazin-2-il]-propionamid



Otopina N-(5-bromo-pirazin-2-il)-2(R)-(3-kloro-4-metansulfonil-fenil)-3-ciklopentil-propionamida (pripremljenog kao u Primjeru 6, 486 mg, 1 mmol) i propargil alkohola (84 mg, 1.5 mmol) u toluenu (6 mL) obrađena je s bakar(I)jodidom (19.2 mg, 0.10 mmol), diklorobis(trifenilfosfin)paladijem (II) (36 mg, 0.05 mmol), i N,N-diizopropiletilaminom (2 ml). Rezultirajuća smjesa miješana je na 25°C 1 h i zatim je zagrijavana do 60°C 1 h. Tada je reakcija koncentrirana *in vacuo*. Talog je ekstrahiran u etil-acetat iz 1N vodene otopine klorovodične kiseline. Kombinirani organski slojevi isprani su sa zasićenom vodenom otopinom natrijeva klorida, isušeni, i koncentrirani *in vacuo*. Flash kromatografija (Merck silikagel 60, 230-400 mesh, 1/1 etil-acetat/heksan) dala je 2(R)-(3-kloro-4-metansulfonil-fenil)-3-ciklopentil-N-[5-(3-hidroksi-prop-1-inil)-pirazin-2-il]-propionamid (275 mg, 57%) kao blijedožutu krutinu: (ES)<sup>+</sup>-HRMS m/e izrač za C<sub>22</sub>H<sub>24</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>4</sub>S (M+H)<sup>+</sup> 462.1249, pronađeno 462.1252.

#### 30 Primjer 11

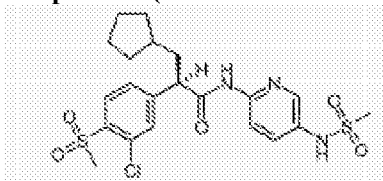
##### 2(R)-(3-Kloro-4-metansulfonil-fenil)-3-ciklopentil-N-[5-(3-dimetilamino-prop-1-inil)-pirazin-2-il]-propionamid



Otopina N-(5-bromo-pirazin-2-il)-2(R)-(3-kloro-4-metansulfonil-fenil)-3-ciklopentil-propionamida (pripremljenog kao u Primjeru 1, 486 mg, 1.0 mmol) i 1-dimetilamino-2-propina (830 mg, 10.0 mmol) u toluenu (6 ml) obrađena je s N,N-diizopropiletilaminom (1.5 ml), bakar(I)jodidom (19.2 mg, 0.10 mmol), i diklorobis(trifenilfosfin)paladijem (II) (36.0 mg, 0.05 mmol). Rezultirajuća reakcijska smjesa miješana je na 25°C 24 h. Tada je reakcijska smjesa koncentrirana *in vacuo*. Talog je ekstrahiran u metilen-klorid iz vode. Kombinirani organski slojevi su isušeni i koncentrirani *in vacuo*. Flash kromatografija (Merck silikagel 60, 230-400 mesh, 4/1 etil acetat/metanol) dala je 2(R)-(3-kloro-4-metansulfonil-fenil)-3-ciklopentil-N-[5-(3-dimetilamino-prop-1-inil)-pirazin-2-il]-propionamid (360 mg, 74%) kao blijedosmeđu krutinu: (ES)<sup>+</sup>-HRMS m/e izrač za C<sub>24</sub>H<sub>29</sub>ClN<sub>4</sub>O<sub>3</sub>S (M+H)<sup>+</sup> 489.1722, pronađeno 489.1725.

#### 40 Primjer 12

##### 2(R)-(3-Kloro-4-metansulfonil-fenil)-3-ciklopentil-N-(5-metansulfonilamino-piridin-2-il)-propionamid



Otopina rastaljenog acetamida (2.36 g, 40.0 mmol) ugrijana do 90°C obrađena je sa smjesom 5-bromo-2-nitropiridina (2.0 g, 9.85 mmol), metansulfonamida (2.81 g, 29.55 mmol), i kalijeva karbonata (3.43 g, 24.8 mmol). Rezultirajuća smjesa brzo je dovedena do 145°C. Rezultirajuća otopina miješana je na 145°C 30 min. Tada je reakcija ohlađena do 25°C i zatim obrađena s vodom (8 mL). Ta otopina je ohlađena do 0°C i zatim je obrađena s 1N vodenom otopinom klorovodične kiseline sve dok pH otopine nije podešen do pH = 8. Rezultirajući talog uklonjen je filtracijom. Filtrat je

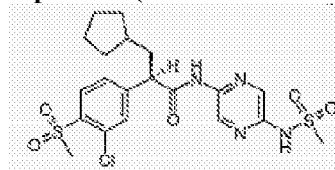
podešen do pH = 4 dodavanjem 1N vodene otopine klorovodične kiseline. Rezultirajući talog je skupljen i isušen *in vacuo* kako bi se dobio N-(6-nitro-piridin-3-il)-metansulfonamid (1.46 g, 68%) kao bijela krutina: tt 187-189°C; (ES)-HRMS m/e izrač za C<sub>6</sub>H<sub>7</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>S (M-H)<sup>-</sup> 216.0084, pronađeno 216.0085.

- 5 Otopina N-(6-nitro-piridin-3-il)-metansulfonamida (298 mg, 1.37 mmol) u metanolu (8.3 mL) obrađena je s otopinom amonijeva klorida (154 mg, 2.88 mmol) u vodi (1 mL). Ta otopina je miješana na 25°C 5 min. Tada je reakciji dodan cinkov prah (879 mg, 13.44 mmol). Rezultirajuća reakcijska smjesa zatim je zagrijavana na refluksu 3 h. Tada je reakcija ohlađena do 25°C i zatim je profiltrirana kroz sloj dijatomejske zemlje (90/10 metilen-klorid/metanol za ispiranje). Filtrat je koncentriran *in vacuo*. Flash kromatografija (Merck silikagel 60, 230-400 mesh, 90/10 metilen-
- 10 klorid/metanol) dala je N-(6-amino-piridin-3-il)-metansulfonamid (196.3 mg, 76.4%) kao crvenkasto-smeđe ulje: EI-HRMS m/e izrač za C<sub>6</sub>H<sub>9</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>S (M<sup>+</sup>) 184.0415, pronađeno 184.0415.

- Otopina 2(R)-(3-kloro-4-metansulfonil-fenil)-3-ciklopentil-propan kiseline (pripravljene kao u Primjeru 1, 224 mg, 0.67 mmol) u metilen-kloridu ohlađena je do 0°C i zatim obrađena s 2.0 M otopinom oksalil-klorida u metilen-kloridu (0.37 mL, 0.74 mmol) i nekoliko kapi N,N-dimetilformamida. Reakcijska smjesa je miješana na 0°C 10 min i na 25°C 20 min. Reakcijska smjesa zatim je obrađena s otopinom N-(6-amino-piridin-3-il)-metansulfonamida (190 mg, 1.01 mmol) i piridina (0.08 mL, 1.01 mmol) u tetrahidrofuranu (3.38 mL). Ta otopina miješana je na 25°C 18 h. Tada je reakcija koncentrirana *in vacuo*. Talog je otopljen u metilen-kloridu (50 mL), i organski sloj redom ispran s 1N vodenom otopinom klorovodične kiseline (1 x 100 mL) i zasićenom vodenom otopinom natrijeva hidrogenkarbonata (1 x 100 mL). Organski sloj je zatim isušen preko natrijeva sulfata, profiltriran, i koncentriran *in vacuo*. Flash kromatografija (Merck silikagel 60, 230-400 mesh, 75/25 etil-acetat/heksan) dala je 2(R)-(3-kloro-4-metansulfonil-fenil)-3-ciklopentil-N-(5-metansulfonilamino-piridin-2-il)-propionamid (34.4 mg, 10.2%) kao svijetlosmeđu krutinu: tt 146-150°C; EI-HRMS m/e izrač za C<sub>21</sub>H<sub>26</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>5</sub>S<sub>2</sub> (M+H)<sup>+</sup> 500.1075, pronađeno 500.1081.

### 25 Primjer 13

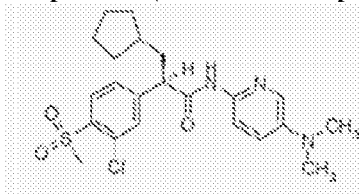
#### 2(R)-(3-Kloro-4-metansulfonil-fenil)-3-ciklopentil-N-(5-metansulfonilamino-pirazin-2-il)-propionamid



- Otopina rastaljenog acetamida (1.58 g, 26.7 mmol) ugrijana do 90°C obrađena je sa smjesom 2-bromo-5-nitropirazina (1.34 g, 6.58 mmol), metansulfonamida (1.88 g, 19.7 mmol), i kalijeva karbonata (2.30 g, 16.6 mmol). Rezultirajuća smjesa brzo je dovedena do 145°C. Rezultirajuća otopina miješana je na 145°C 30 min. Tada je reakcija ohlađena do 25°C i zatim obrađena s vodom (4 mL). Ta otopina je ohlađena do 0°C i zatim je obrađena s 1N vodenom otopinom klorovodične kiseline sve dok pH otopine nije podešen do pH = 8. Ta otopina obrađena je s drvenim ugljenom i profiltrirana kroz sloj dijatomejske zemlje (90/10 metilen-klorid/metanol ispiranje). Filtrat je razdijeljen, i vodeni sloj ekstrahiran s otopinom 90/10 metilenklorida/metanola. Kombinirani organski slojevi isušeni su preko natrijeva sulfata, profiltrirani, i koncentrirani *in vacuo*. Flash kromatografija (Merck silikagel 60, 230-400 mesh, etil-acetat) dala je N-(5-
- 30 nitro-pirazin-2-il)-metansulfonamid (583.9 mg, 40.6%) kao žutu krutinu: tt 204-207°C; EI-HRMS m/e izrač za C<sub>5</sub>H<sub>6</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>S (M+H)<sup>+</sup> 219.0183, pronađeno 219.0185.

- Otopina N-(5-nitro-pirazin-2-il)-metansulfonamida (583.9 mg, 2.67 mmol) u metanolu (26.8 mL) obrađena je s otopinom amonijeva klorida (300.6 mg, 5.62 mmol) u vodi (2 mL). Ta otopina miješana je na 25°C 5 min. Tada je reakcija obrađena s cinkovim prahom (1.71 g, 26.2 mmol). Rezultirajuća smjesa je zagrijavana na refluksu 2 h. Tada je reakcija ohlađena do 25°C i profiltrirana kroz sloj silikagela (90/10 metilen klorid/metanol ispiranje). Filtrat je koncentriran *in vacuo* kako bi se dobio N-(5-amino-pirazin-2-il)-metansulfonamid (548.8 mg, 100%) kao tamnosmeda guma: EI-HRMS m/e izrač za C<sub>5</sub>H<sub>8</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>S (M+H)<sup>+</sup> 189.0441, pronađeno 189.0442.

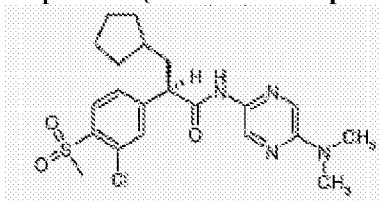
- Otopina 2(R)-(3-kloro-4-metansulfonil-fenil)-3-ciklopentil-propan kiseline (pripravljene kao u Primjeru 1, 482 mg, 1.45 mmol) u metilen-kloridu (14.6 mL) ohlađena do 0°C obrađena je s 2.0 M otopinom oksalil-klorida u metilen-kloridu (0.80 mL, 1.60 mmol) i nekoliko kapi N,N-dimetilformamida. Reakcijska smjesa je miješana na 0°C 10 min i na 25°C 30 min. Reakcijska smjesa je zatim obrađena s otopinom N-(5-amino-pirazin-2-il)-metansulfonamida (548.8 mg, 2.91 mmol) i piridina (0.24 mL, 2.91 mmol) u tetrahidrofuranu (7.29 mL). Ta otopina je miješana na 25°C 18 h. Tada je reakcija koncentrirana *in vacuo*. Talog je otopljen u metilen-kloridu (50 mL) i redom ispran s 1N vodenom otopinom klorovodične kiseline (1 x 100 mL) i zasićenom vodenom otopinom natrijeva hidrogenkarbonata (1 x 100 mL). Organski sloj je isušen preko natrijeva sulfata, profiltriran, i koncentriran *in vacuo*. Flash kromatografija (Merck silikagel 60, 230-400 mesh, 95/5 metilen-klorid/metanol) dala je 2(R)-(3-kloro-4-metansulfonil-fenil)-3-ciklo-pentil-N-
- 55 (5-metansulfonilamino-pirazin-2-il)- propionamid (43.0 mg, 5.9%) kao sivobijelu krutinu: tt 108-110°C; EI-HRMS m/e izrač za C<sub>20</sub>H<sub>25</sub>ClN<sub>4</sub>O<sub>5</sub>S<sub>2</sub> (M+H)<sup>+</sup> 501.1028, pronađeno 501.1031.

**Primjer 14****2(R)-(3-Kloro-4-metansulfonil-fenil)-3-ciklopentil-N-(5-dimetilamino-piridin-2-il)-propionamid**

Aparat sa zataljenom cjevčicom napunjen je s 2-bromo-5-nitropiridinom (1.02 g, 5.02 mmol) i 5.6 M otopinom dimetilamina u etanolu (5.0 mL, 28.0mmol). Rezultirajuća otopina zagrijavana je na 90°C 3 dana, ostavljena da se ohladi do 0°C, i zatim razrijeđena s acetonom i etil-acetatom. Bijela krutina je uklonjena filtracijom, i filtrat apsorbiran na silikagelu (Merck silikagel 60,230-400 mesh). Biotage kromatografija (FLASH 40S, silikagel, 33-75% etil acetat/heksan) dala je dimetil-(6-nitro-piridin-3-il)-amin (0.64 g, 76%) kao žarko žutu krutinu: tt 199.8-200.5°C; EI-HRMS m/e izrač za C<sub>7</sub>H<sub>9</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub> (M<sup>+</sup>) 167.0695, pronađeno 167.0697.

Otopina dimetil-(6-nitro-piridin-3-il)-amina (0.64 g, 3.83 mmol) u etanolu (45 mL) obrađena je s 10% paladijem na aktiviranom ugljiku (203 mg). Reakcijska smjesa je miješana pod pozitivnim tlakom plina vodika (balon) na 25°C i atmosferskim tlakom preko noći. Katalizator je zatim odfiltriran kroz sloj dijatomejske zemlje, i sloj dijatomejske zemlje dobro ispran s etanolom. Filtrat je koncentriran *in vacuo* kako bi se dobio N<sup>5</sup>,N<sup>5</sup>-dimetil-piridin-2,5-diamin (493.6 mg, 94%) kao tamno crveno-purpurno ulje: EI-HRMS m/e izrač za C<sub>7</sub>H<sub>11</sub>N<sub>3</sub> (M<sup>+</sup>) 137.0953, pronađeno 137.0957.

Otopina 2(R)-(3-kloro-4-metansulfonil-fenil)-3-ciklopentil-propan kiseline (pripravljene kao u Primjeru 1, 701 mg, 2.12 mmol) u metilen-kloridu (5.0 mL) ohlađena je do 0°C. Reakcijska smjesa zatim je obrađena s oksalil-kloridom (0.43 mL, 4.93 mmol) i N,N-dimetilformamidom (4 kapi). Reakcijska smjesa je miješana na 0°C i zatim ostavljena da se polagano ugrije do 25°C preko 5 h. Otopina je zatim koncentrirana *in vacuo*, i žuti mulj otopljen u metilen-kloridu (3 mL). Rezultirajuća otopina dodana je kap po kap putem lijevka za dodavanje na 0°C otopini N<sup>5</sup>,N<sup>5</sup>-dimetil-piridin-2,5-diamina (287 mg, 2.09 mmol) u metilen-kloridu (5 mL) i piridinu (0.3 mL). Reakcijska smjesa je miješana na 0°C i zatim ostavljena da se ugrije do 25°C preko noći. Reakcijska smjesa je zatim koncentrirana *in vacuo* i obrađena s etil-acetatom (75 mL) i 1N vodenom otopinom limunske kiseline (75 mL). Slojevi su odvojeni. Vodeni sloj je ekstrahiran s etil-acetatom (2 x 50 mL). Kombinirani organski slojevi isprani su sa zasićenom vodenom otopinom natrijeva hidrogenkarbonata (75 mL). Kombinirani vodeni slojevi su ponovo ekstrahirani s etil-acetatom (50 mL). Kombinirani organski slojevi isprani su sa zasićenom vodenom otopinom natrijeva klorida (75 mL), isušeni preko natrijeva sulfata, profiltrirani, i koncentrirani *in vacuo*. Biotage kromatografija (FLASH 40M, silikagel, 33-50% etil-acetat/heksan) dala je 2(R)-(3-klorometansulfonil-fenil)-3-ciklopentil-N-(5-dimetilamino-piridin-2-il)-propionamid (0.67 g, 70%) kao bijelu pjenu: tt 166.2°C (pjena u gel); (ES)<sup>+</sup>- HRMS m/e izrač za C<sub>22</sub>H<sub>28</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S (M+H)<sup>+</sup> 450.1613, pronađeno 450.1618.

**Primjer 15****2(R)-(3-Kloro-4-metilsulfonil-fenil)-3-ciklopentil-N-(5-dimetilamino-pirazin-2-il)-propionamid**

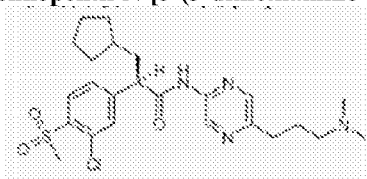
Aparat sa zataljenom cjevčicom napunjen je s 2-bromo-5-nitropiridinom (1.89 g, 9.27 mmol), vodom (6.5 mL), i 40% otopinom dimetilamina u vodi (2.2mL, 17.5 mmol). Rezultirajuća otopina zagrijavana je na 110°C preko noći. Otopina je zatim ohlađena do 0°C te je nastao talog. Talog je izoliran filtracijom kako bi se dobio dimetil-(6-nitro-pirazin-3-il)-amin (1.28 g, 82%) kao smeđe-žuti prah: tt 221.4-222.7°C; EI-HRMS m/e izrač za C<sub>6</sub>H<sub>8</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub> (M<sup>+</sup>) 168.0647, pronađeno 168.0648.

Otopina dimetil-(6-nitro-pirazin-3-il)-amina (1.27 g, 7.55 mmol) u etanolu (90 mL) obrađena je s 10% paladijem na aktiviranom ugljiku (0.40 g). Reakcijska smjesa je miješana pod pozitivnim tlakom plina vodika (balon) na 25°C i atmosferskim tlakom preko noći. Katalizator je zatim odfiltriran kroz sloj dijatomejske zemlje, i sloj dijatomejske zemlje dobro ispran s etanolom. Filtrat je koncentriran *in vacuo*, i rezultirajuća crno-narančasta krutina trituirana s petrol-eterom kako bi se dobio N<sup>5</sup>,N<sup>5</sup>-dimetil-pirazin-2,5-diamin (0.78 g, 75%) kao crna krutina: tt 71.5-74.2°C; EI-HRMS m/e izrač za C<sub>6</sub>H<sub>10</sub>N<sub>4</sub> (M<sup>+</sup>) 138.0905, pronađeno 138.0903.

Otopina 2(R)-(3-kloro-4-metansulfonil-fenil)-3-ciklopentil-propan kiseline (pripravljene kao u Primjeru 1, 276.1 mg, 0.83 mmol) u metilen-kloridu (6 mL) ohlađena je do 0°C. Reakcijska smjesa zatim je obrađena s oksalil-kloridom (0.37 mL, 4.15 mmol) i *N,N*-dimetilformamidom (2 kapi). Reakcijska smjesa je miješana na 0°C i zatim polagano ostavljena da se ugrije do 25°C preko 2 h. Otopina je zatim koncentrirana *in vacuo*, i žuti mulj otopljen u metilen-kloridu (4 mL) i piridinu (0.5 mL). Ta otopina zatim je obrađena kap po kap, putem lijevka za dodavanje na 0°C, s otopinom *N,N*-dimetil-pirazin-2,5-diamina (114.9 mg, 0.83 mmol) u metilen-kloridu (2 mL), zatim je slijedilo brzo ispiranje s metilen-kloridom (2 x 0.5 mL). Reakcijska smjesa je miješana na 0°C i zatim ostavljena da se ugrije do 25°C preko 2.5 h. Reakcijska smjesa je zatim ugašena s vodom (1 mL) i razrijeđena s etil-acetatom (250 mL). Organski sloj je ispran sa zasićenom vodenom otopinom natrijeva hidrogenkarbonata (210 mL), vodom (210 mL), i zasićenom vodenom otopinom natrijeva klorida (210 mL), isušen preko natrijeva sulfata i ugljika za uklanjanje boje, profiltriran kroz sloj dijatomejske zemlje, i koncentriran *in vacuo* na sloj dijatomejske zemlje. Biotage kromatografija (FLASH 40S, silikagel, 33% etil acetat/heksan) dala je 2(R)-(3-klorometansulfonil-fenil)-3-ciklopentil-N-(5-dimetilamino-pirazin-2-il)-propionamid (0.189 g, 50%) kao svijetložutu pjenu: *tt* 93.3-97.7°C (pjena u gel); (ES)<sup>+</sup>-HRMS *m/e* izrač. za C<sub>21</sub>H<sub>27</sub>ClN<sub>4</sub>O<sub>3</sub>S (M+H)<sup>+</sup> 451.1565, pronađeno 451.1567.

#### Primjer 16

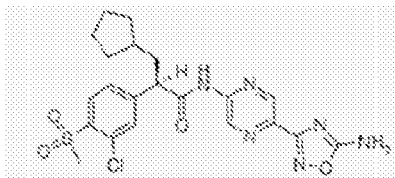
#### 2(R)-(3-Kloro-4-metansulfonil-fenil)-3-ciklopentil-N-[5-(3-dimetilamino-propil)-pirazin-2-il]-propionamid



Otopina 2(R)-(3-kloro-4-metansulfonil-fenil)-3-ciklopentil-N-[5-(3-dimetilamino-prop-1-inil)-pirazin-2-il]-propionamida (pripravljeno kao u Primjeru 11, 190 mg, 0.389 mmol) u metanolu (20 ml) obrađena je s 10% paladijem na aktiviranom ugljiku (65 mg). Rezultirajuća reakcijska smjesa miješana je pod pozitivnim tlakom plina vodika (balon) preko noći. Tada je katalizator uklonjen filtracijom kroz sloj dijatomejske zemlje i filtrat je koncentriran *in vacuo*. Flash kromatografija (Merck silikagel 60, 230-400 mesh, 1/1 metilen klorid/metanol) dala je 2(R)-(3-kloro-4-metansulfonil-fenil)-3-ciklopentil-N-[5-(3-dimetilamino-propil)-pirazin-2-il]-propionamid (120 mg, 63%) kao krutinu: (ES)<sup>+</sup>-HRMS *m/e* izrač. za C<sub>24</sub>H<sub>33</sub>ClN<sub>4</sub>O<sub>3</sub>S (M+H)<sup>+</sup> 493.2035, pronađeno 493.2041.

#### Primjer 17

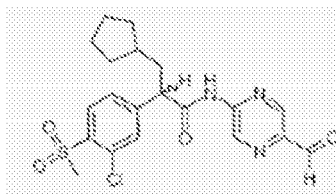
#### N-[5-(5-Amino-[1,2,4]oksadiazol-3-il)-pirazin-2-il]-2(R)-(3-kloro-4-metansulfonil-fenil)-3-ciklopentil-propionamid



Smjesa 2 (R)-(3-kloro-4-metansulfonil-fenil)-3-ciklopentil-N-[5-(N-hidroksikarbamimidoil)-pirazin-2-il]-propionamida (pripravljeno kao u Primjeru 1, 7.00 g, 15.02 mmol) u *N*-cijanopiperidinu (25 mL) zagrijavana je na 130°C u zataljenoj cjevčici 1.5 h. Smjesa je ostavljena da se rashladi do 25° C i zatim je koncentrirana pod strujom bezvodnog dušika preko noći. Flash kromatografija (Merck silikagel 60, 230-400 mesh, 60% etil acetat/heksani) dala je N-[5-(5-amino-[1,2,4]oksadiazol-3-il)-pirazin-2-il]-2(R)-(3-kloro-4-metansulfonil-fenil)-3-ciklopentil-propionamid (2.74 g, 37%) kao sivobijelu krutinu: *tt* 262-264° C; (ES)<sup>+</sup>-HRMS *m/e* izrač. za C<sub>21</sub>H<sub>23</sub>ClN<sub>6</sub>O<sub>4</sub>S<sub>2</sub> (M+Na)<sup>+</sup> 513.1082, pronađeno 513.1088.

#### Primjer 18

#### 2-(3-Kloro-4-metansulfonil-fenil)-3-ciklopentil-N-(5-formil-pirazin-2-il)-propionamid

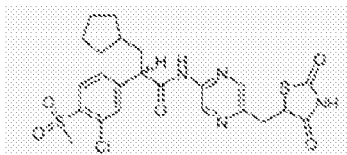


Smjesa N-(5-bromo-pirazin-2-il)-2(R)-(3-kloro-4-metansulfonil-fenil)-3-ciklopentil-propionamida (pripravljeno kao u Primjeru 6, 5.73 g, 11.8 mmol), kalijeva jodida (2.2 g, 13.0 mmol), 18-kruna-6 (0.62 g, 2.4 mmol), trietilamina (4.2 mL, 29.5 mmol), difenilpropilfosfina (81 µL, 0.35 mmol), i paladij (II) acetata (80 mg, 0.35 mmol) u bezvodnom *N,N*-dimetilformamidu (95 mL) u tlačnoj cjevčici miješana je pod ugljikovim monoksidom na 65 psi na 25° C tijekom 30 min. Tada, reakcija je obrađena s triheksilsilanom (8.42 mL, 23.6 mmol) i miješana je pod ugljikovim monoksidom na

65 psi na 110°C tijekom 4 h. Reakcija je zatim ostavljena da se rashladi do 25° C i ekstrahirana je s etil acetatom (2 x 200 mL). Kombinirani organski slojevi sukcesivno su isprani sa zasićenom vodenom otopinom natrijeva bikarbonata (3 x 50 mL) i vodom (3 x 50 mL), isušeni preko natrijeva sulfata, profiltrirani, i koncentrirani *in vacuo*. Flash kromatografija (Merck silikagel 60, 70-230 mesh, 10%-70% etil acetat u heksanima u 30 min) dala je racemizirani 2-(3-kloro-4-metansulfonil-fenil)-3-ciklopentil-N-(5-formil-pirazin-2-il)-propionamid (1.53 g, 30%) kao bijelu krutinu.

#### Primjer 19

##### 2-(3-Kloro-4-metansulfonil-fenil)-3-ciklopentil-N-[5-(2,4-dioekso-tiazolidin-5-ilmetil)-pirazin-2-il]-propionamid

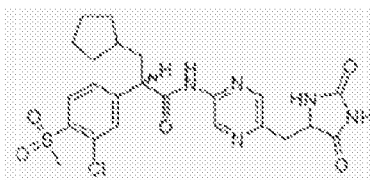


Otopina 2-(3-kloro-4-metansulfonil-fenil)-3-ciklopentil-N-(5-formil-pirazin-2-il)-propionamida (pripravljenog kao u Primjeru 18, 44 mg, 0.1 mmol), 2,4-tiazolidindiona (18 mg, 0.15 mmol), piperidina (2 µL, 0.02 mmol) i benzojeve kiseline (1.2 mg, 0.01 mmol) u bezvodnom etanolu (5 mL) zagrijavana je pod refluksom preko noći. Reakcijska smjesa ostavljena je da se rashladi do 25°C i onda je koncentrirana *in vacuo*. Flash kromatografija (Merck silikagel 60, 230-400 mesh, 0%-60% etil acetat/heksani) dala je 2-(3-kloro-4-metansulfonil-fenil)-3-ciklopentil-N-[5-(2,4-dioekso-tiazolidin-5-ilidenmetil)-pirazin-2-il]-propionamid (40 mg, 75%) kao bijelu krutinu: LC-MS m/e 535 (MH<sup>+</sup>).

Suspencija 2-(3-kloro-4-metansulfonil-fenil)-3-ciklopentil-N-[5-(2,4-dioekso-tiazolidin-5-ilidenemetil)-pirazin-2-il]-propionamida (150 mg, 0.28 mmol), dietil estera 2,6-dimetil-1,4-dihidro-piridin-3,5-dikarboksilne kiseline (92.5 mg, 0.37 mmol) i silikagela (450 mg) u bezvodnom toluenu (12 mL) zagrijavana je na 90°C tijekom 12 h. Reakcijska smjesa tada je ostavljena da se rashladi do 25° C i zatim je zakiseljena do pH=2 octenom kiselinom. Silikagel je uklonjen filtracijom i ispran s malom količinom metanola. Produkt je zatim ekstrahiran s etil acetatom. Organski sloj je ispran vodom, isušen preko natrijeva sulfata, profiltriran, i koncentriran *in vacuo*. Flash kromatografija (Merck silikagel 60, 230-400 mesh, 10%-70% etil acetat/heksani) dala je 2-(3-kloro-4-metansulfonil-fenil)-3-ciklopentil-N-[5-(2,4-dioekso-tiazolidin-5-ilmetil)-pirazin-2-il]-propionamid (86.5 mg, 57%) kao bijelu krutinu: LC-MS m/e 537(MH<sup>+</sup>).

#### Primjer 20

##### 2-(3-Kloro-4-metansulfonil-fenil)-3-ciklopentil-N-[5-(2,5-dioekso-imidazolidin-4-ilmetil)-pirazin-2-il]-propionamid

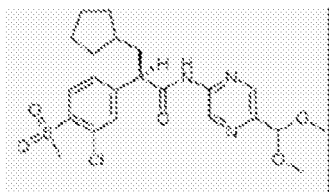


Otopina 2-(3-kloro-4-metansulfonil-fenil)-3-ciklopentil-N-(5-formil-pirazin-2-il)-propionamida (pripravljenog kao u Primjeru 18, 217 mg, 0.5 mmol), hidantoina (75 mg, 0.75 mmol), piperidina (10 µL, 0.10 mmol), i benzojeve kiseline (6.1 mg, 0.05 mmol) u bezvodnom etanolu (30 mL) zagrijavana je pod refluksom 2 dana. Reakcijska smjesa ostavljena je da se rashladi do 25° C i zatim je koncentrirana *in vacuo*. Flash kromatografija (Merck silikagel 60, 230-400 mesh, 10%-65% etilacetat/heksani) dala je 2-(3-kloro-4-metansulfonil-fenil)-3-ciklopentil-N-[5-(2,5-dioekso-imidazolidin-4-ilidenemetil)-pirazin-2-il]-propionamid (84 mg, 33%) kao bijelu krutinu: LC-MSm/e 518 (MH<sup>+</sup>).

Otopina 2-(3-kloro-4-metansulfonil-fenil)-3-ciklopentil-N-[5-(2,5-dioekso-imidazolidin-4-ilidenemetil)-pirazin-2-il]-propionamida (130 mg, 0.25 mmol) u etanolu (5 mL) obrađena je s 10% paladijem na aktiviranom ugljiku (260 mg). Reakcijska smjesa miješana je pod atmosferom vodika (65 psi) na 25° C tijekom 2 dana. Katalizator je onda odfiltriran kroz sloj dijatomejske zemlje, i sloj dijatomejske zemlje dobro je ispran etanolom. Filtrat je koncentriran *in vacuo*. Flash kromatografija (Merck silikagel 60, 230-400 mesh, 80%-100% etil acetat/heksani) dala je 2-(3-kloro-4-metansulfonil-fenil)-3-ciklopentil-N-[5-(2,5-dioekso-imidazolidin-4-ilmetil)-pirazin-2-il]-propionamid (20 mg, 15%) kao bijelu krutinu: LC-MSm/e 520(MH<sup>+</sup>).

#### Primjer 21

##### 2(R)-(3-Kloro-4-metansulfonil-fenil)-3-ciklopentil-N-(5-dimetoksimetil-pirazin-2-il)-propionamid



Otopina 5-metilpirazin-2-karboksilne kiseline (1.38 g, 10 mmol) u bezvodnom N,N-dimetilformamidu (5 mL) obrađena je s dimetilformamid dimetilacetalom (5 mL). Rezultirajuća smjesa zagrijavana je na 90°C tijekom 1 h i onda na 125°C tijekom 2 h. Smjesa je ohlađena do 25°C i zatim je izlivena u vodu (100 mL). Ta otopina ekstrahirana je s etil acetatom (3 x 50 mL). Kombinirani organski slojevi isprani su vodom (1 x 50 mL) i zasićenom vodenom otopinom natrijeva klorida (1 x 50 mL), isušeni preko bezvodnog magnezijeva sulfata, profiltrirani i koncentrirani *in vacuo*. Rezultirajuće tamno ulje trituirano je s dietil eterom/heksanima (5/1) čime je dobiven metil ester 5-(2-dimetilamino-vinil)-pirazin-2-karboksilne kiseline (1.3 g, 63%) kao narančasta krutina koja je upotrijebljena bez daljnjeg pročišćavanja.

Smjesa metil estera 5-(2-dimetilamino-vinil)-pirazin-2-karboksilne kiseline (3.00 g, 14.5 mmol) i natrijeva periodata (9.09 g, 43.5 mmol) u metanolu (40 mL) na 0°C obrađena je kap po kap s vodom (80 mL). Smjesa je miješana na 0°C tijekom 30 min i zatim na 25°C tijekom 30 min. Smjesa je razdijeljena između zasićene vodene otopine natrijeva bikarbonata (50 mL) i etil acetata (50 mL). Vodeni sloj je odvojen i zasićen natrijevim kloridom. Vodeni sloj je zatim ekstrahiran s etil acetatom (4 x 50 mL). Kombinirani organski ekstrakti isušeni su preko bezvodnog magnezijevog sulfata, profiltrirani, i koncentrirani *in vacuo* čime je dobivena crvena krutina. Rezultirajuća krutina kombinirana je s trimetilortoformatom (15 mL) i metanolom (40 mL) i zatim je obrađena s monohidratom p-toluensulfonske kiseline (191 mg, 1 mmol). Reakcijska smjesa zagrijavana je pod refluksom 1.5 h i zatim ohlađena do 25°C. Reakcija je razrijeđena s etil acetatom (100 mL) i isprana sa zasićenom vodenom otopinom natrijeva bikarbonata (50 mL). Organski sloj je odvojen i vodeni sloj je ekstrahiran s etil acetatom (3 x 25 mL). Kombinirani organski slojevi isušeni su preko bezvodnog natrijeva sulfata, profiltrirani i koncentrirani *in vacuo* čime je dobiven metil ester 5-dimetoksimetil-pirazin-2-karboksilne kiseline (2.26 g, 73%) kao žuto ulje koje je upotrijebljeno bez daljnjeg pročišćavanja.

Smjesa metil estera 5-dimetoksimetil-pirazin-2-karboksilne kiseline (690 mg, 3.26 mmol) u metanolu/tetrahidrofuranu/vodi (3:3:1,5 mL) obrađena je s kalijevim hidroksidom (365 mg, 6.52 mmol). Smjesa je miješana na 25°C 2 h. Tada je reakcija koncentrirana *in vacuo*. Talog je koncentriran iz metanola (3 x 5 mL) i zatim suspendiran u N,N dimetilformamidu (30 mL). Ta otopina obrađena je s difenilfosforil azidom (0.92 mL, 4.24 mmol) i miješana na 25°C 5 h. Rezultirajuća homogena otopina ulivena je u vodu (100 mL) i ekstrahirana s etil-acetatom (3 x 30 mL). Kombinirani organski slojevi isprani su s vodom (3 x 30 mL) i zasićenom vodenom otopinom natrijeva klorida (1 x 30 mL), isušeni preko bezvodnog magnezijeva sulfata, profiltrirani, i koncentrirani *in vacuo*. Rezultirajući talog otopljen je u benzil alkoholu (0.66 mL, 6.54 mmol) i zagrijavan na 93°C 20 min. Smjesa je ohlađena do 25°C i zatim trituirana s dietil-eterom/heksanom (2:1) kako bi se dobio fenil ester (5-dimetoksimetilpirazin-2-il)-karbaminske kiseline (552 mg, 56%) kao svijetlosmeđa krutina koja je upotrijebljena bez daljnjeg pročišćavanja.

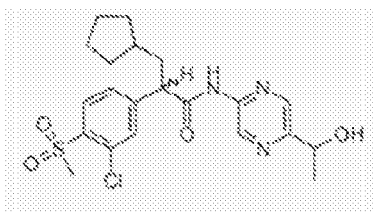
Otopina fenil estera (5-dimetoksimetilpirazin-2-il)-karbaminske kiseline (500 mg, 2.2 mmol) u etanolu (30 mL) obrađena je s 10% paladijem na aktiviranom ugljiku (212 mg). Reakcijska posuda je isprana s vodikom, i smjesa miješana na 25°C 1 h pod vodikom (1 atm). Suvišak vodika je uklonjen iz reakcijske posude, i smjesa profiltrirana kroz sloj dijatomejske zemlje. Filtrat je koncentriran *in vacuo* kako bi se dobio 5-dimetoksipirazin-2-ilamin (183 mg, 76%) kao svijetlosmeđa krutina koja je upotrijebljena bez daljnjeg pročišćavanja.

Otopina 2(R)-(3-kloro-4-metansulfonil-fenil)-3-ciklopentil-propan kiseline (pripravljene kao u Primjeru 1, 883 mg, 2.67 mmol) i oksalil-klorida (677 mg, 5.34 mmol) u metilen-kloridu/toluenu (1:1,5 mL) obrađena je s N,N-dimetilformamidom (2 kapi) na 25°C. Reakcijska smjesa je miješana na 25°C 2 h. Otopina je koncentrirana *in vacuo*, i talog triput koncentriran iz toluena (5 mL). Talog je suspendiran u tetrahidrofuranu (5 mL) na 0°C i zatim obrađen sa smjesom 5-dimetoksimetil-pirazin-2-ilamina (451 mg, 2.67 mmol) i piridina (0.216 mL, 2.67 mmol) u tetrahidrofuranu (5 mL) preko 5 min. Tada je reakcija ostavljena da se ugrije do 25°C gdje je miješana 18 h. Rezultirajuća smjesa je razdijeljena između etil-acetata (50 mL) i razrijeđene vodene otopine amonijeva klorida (50 mL). Vodeni sloj je odvojen. Organski sloj je redom ispran s vodom (1 x 25 mL), i zasićenom vodenom otopinom natrijeva hidrogenkarbonata (1 x 25 mL), vodom (1 x 25 mL), i vodenom otopinom bakar(II)sulfata (1 x 25 mL), i zasićenom vodenom otopinom natrijeva klorida (1 x 25 mL). Organski sloj je zatim isušen preko bezvodnog magnezijeva sulfata, profiltriran, i koncentriran *in vacuo*. Flash kromatografija (Merck silikagel 60, 230-400 mesh, 40% etil-acetat/heksan) dala je 2-(R)-(3-kloro-4-metansulfonilfenil)-3-ciklopentil-N-(5-dimetoksimetilpirazin-2-il)-propionamid (890 mg, 69%) kao blijedožutu pjenu: (ES)<sup>+</sup>-HRMS m/e izrač. za C<sub>22</sub>H<sub>28</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S (M+H)<sup>+</sup> 424.0729, pronađeno 424.0733.

## Primjer 22

### 2-(3-Kloro-4-metansulfonil-fenil)-3-ciklopentil-N-[5-(1-hidroksi-etil)-pirazin-2-il]-propionamid

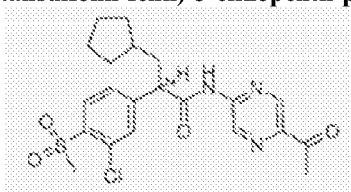




Otopina 2-(3-kloro-4-metansulfonil-fenil)-3-ciklopentil-N-(5-formil-pirazin-2-il)-propionamida (pripravljenog kao u Primjeru 18, 218 mg, 0.5 mmol) u dietil-eteru (15 mL) na 0°C polagano je obrađena s 3.0 M otopinom metilmagnezijeva klorida u dietil-eteru (0.35 mL, 1.05 mmol). Po završetku dodavanja, reakcijska smjesa je miješana na 0°C 1 h. Reakcija je zatim ugašena dodavanjem kap po kap 1N vodene otopine klorovodične kiseline. Reakcija je zatim razrijeđena s vodom (25 mL) i ekstrahirana s etil-acetatom (2 x 50 mL). Kombinirani organski slojevi isprani su sa zasićenom vodenom otopinom natrijeva klorida (2 x 20 mL), isušeni preko natrijeva sulfata, profiltrirani, i koncentrirani *in vacuo*. Flash kromatografija (Merck silikagel 60, 230-400 mesh, 30%-70% etilacetat/heksan) dala je 2-(3-kloro-4-metansulfonil-fenil)-3-ciklopentil-N-[5-(1-hidroksi-etil)-pirazin-2-il]-propionamid (140 mg, 62%) kao bijelu krutinu: LC-MS m/e 451 (MH<sup>+</sup>).

### Primjer 23

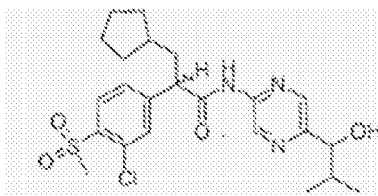
#### N-(5-Acetil-pirazin-2-il)-2-(3-kloro-4-metansulfonil-fenil)-3-ciklopentil-propionamid



Otopina 2-(3-kloro-4-metansulfonil-fenil)-3-ciklopentil-N-(1-hidroksi-etil-pirazin-2-il)-propionamid (pripravljen kao u Primjeru 22, 100 mg, 0.22 mmol) u kloroformu (20 mL) obrađen je s magnezijevim dioksidom (200 mg, 2.2 mmol). Reakcijska smjesa je zagrijavana pod refluksom 12 h. Tada su rezultirajuće krutine uklonjene filtracijom. Filtrat je koncentriran *in vacuo*. Flash kromatografija (Merck silikagel 60, 230-400 mesh, 10%-30% etil-acetat/heksan) dala je N-(5-acetil-pirazin-2-il)-2-(3-kloro-4-metansulfonil-fenil)-3-ciklopentil-propionamid (90 mg, 90%) kao bijelu krutinu: LC-MS m/e 450 (MH<sup>+</sup>).

### Primjer 24

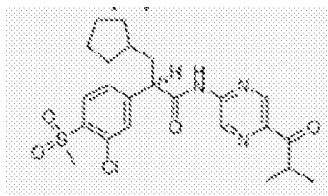
#### 2-(3-Kloro-4-metansulfonil-fenil)-3-ciklopentil-N-[5-(1-hidroksi-2-metil-propil)-pirazin-2-il]-propionamid



Otopina 2-(3-kloro-4-metansulfonil-fenil)-3-ciklopentil-N-(5-formil-pirazin-2-il)-propionamida (pripravljenog kao u Primjeru 18, 218 mg, 0.5 mmol) u dietil-eteru (15 mL) polagano je obrađena s 2.0 M otopinom izopropilmagnezijeva klorida u dietil-eteru (1.5 mL, 3.0 mmol) na -20°C. Po završetku dodavanja reakcijska smjesa je miješana na -20°C 30 min. Reakcija je zatim razrijeđena s vodom (25 mL) i ekstrahirana s etil-acetatom (2 x 50 mL). Kombinirani organski slojevi isprani su sa zasićenom vodenom otopinom natrijeva klorida (2 x 20 mL), isušeni preko natrijeva sulfata, profiltrirani, i koncentrirani *in vacuo*. Flash kromatografija (Merck silikagel 60, 230-400 mesh, 20%-50% etil-acetat/heksan) dala je 2-(3-kloro-4-metansulfonil-fenil)-3-ciklopentil-N-[5-(1-hidroksi-2-metil-propil-pirazin-2-il)]-propionamid (110 mg, 46%) kao bijelu krutinu: LC-MS m/e 479 (MH<sup>+</sup>).

### Primjer 25

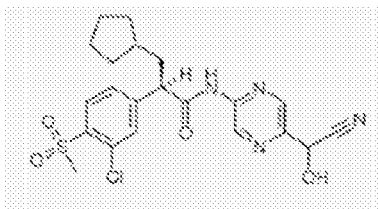
#### 2-(3-Kloro-4-metansulfonil-fenil)-3-ciklopentil-N-(5-izobutiril-pirazin-2-il)-propionamid



Otopina 2-(3-kloro-4-metansulfonil-fenil)-3-ciklopentil-N-[5-(1-hidroksi-2-metil-propil-pirazin-2-il)]-propionamida (pripravljenog kao u Primjeru 24, 100 mg, 0.21 mmol) u kloroformu (20 mL) obrađena je s magnezijevim dioksidom (300 mg, 3.3 mmol). Reakcijska smjesa je zagrijavana na refluksu 12 h. Tada su rezultirajuće krutine uklonjene filtracijom. Filtrat je koncentriran *in vacuo*. Flash kromatografija (Merck silikagel 60, 230-400 mesh, 10%-40% etil-acetat/heksan) dala je 2-(3-kloro-4-metansulfonil-fenil)-3-ciklopentil-N-(5-izobutiril-pirazin-2-il)-propionamid (22 mg, 22%) kao bijelu krutinu: LC-MS m/e 478 (MH<sup>+</sup>).

#### Primjer 26

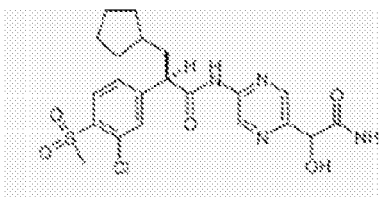
#### 2(R)-(3-Kloro-4-metansulfonil-fenil)-N-[5-(cijano-hidroksi-metil)-pirazin-2-il]-3-ciklopentil-propionamid



Otopina 2-(R)-(3-kloro-4-metansulfonilfenil)-3-ciklopentil-N-(5-dimetoksimetilpirazin-2-il)-propionamida (pripravljenog kao u Primjeru 21, 740 mg, 1.53 mmol) i monohidrata *p*-toluensulfonske kiseline (80 mg, 0.41 mmol) u acetonu/vodi (20 mL, 9:1) zagrijavana je na 60°C 30 min. Smjesa je ohlađena i zatim razrijeđena s etil-acetatom (100 mL). Organski sloj je redom ispran sa zasićenom vodenom otopinom natrijeva hidrogenkarbonata (1 x 30 mL), vodom (1 x 30 mL), i zasićenom vodenom otopinom natrijeva klorida (1 x 30 mL). Organski sloj je zatim isušen preko bezvodnog magnezijeva sulfata, profiltriran, i koncentriran *in vacuo* kako bi se dobila blijedožuta smjesa. Rezultirajući materijal otopljen je u smjesi etil-acetata/vode (1:1, 10 mL), ohlađen do 0°C, i zatim obrađen s natrijevim bisulfitom (69 mg, 1.5 mmol). Rezultirajuća reakcijska smjesa miješana je na 0°C 15 min. Reakcija je tada obrađena s natrijevim cijanidom (73 mg, 1.5 mmol), i miješana na 0°C 30 min. Smjesa je tada razdijeljena između zasićene vodene otopine natrijeva klorida (50 mL) i etil-acetata (50 mL). Organski sloj je odvojen, i vodeni sloj ekstrahiran s etil-acetatom (3 x 25 mL). Kombinirani organski slojevi isprani su sa zasićenom otopinom amonijeva klorida (1 x 30 mL), i zasićenom vodenom otopinom natrijeva hidrogenkarbonata (1 x 30 mL), i zasićenom vodenom otopinom natrijeva klorida (1 x 30 mL). Organski sloj je zatim isušen preko bezvodnog magnezijeva sulfata, profiltriran i koncentriran *in vacuo*. Flash kromatografija (Merck silikagel 60, 230-400 mesh, 50% etil-acetat/heksan) dala je 2(R)-(3-kloro-4-metansulfonil-fenil)-N-[5-(cijano-hidroksi-metil)-pirazin-2-il]-3-ciklopentil-propionamid (230 mg, 32%) kao žutu pjenu: (ES)<sup>+</sup>-HRMS m/e izrač. za C<sub>21</sub>H<sub>23</sub>ClN<sub>4</sub>O<sub>4</sub>S (M+H)<sup>+</sup> 463.1208, pronađeno 463.1202.

#### Primjer 27

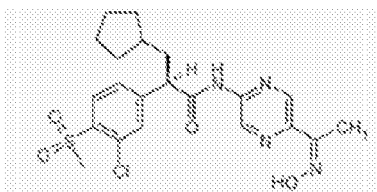
#### N-[5-(Karbamoil-hidroksi-metil)-pirazin-2-il]-2(R)-(3-kloro-4-metansulfonil-fenil)-3-ciklopentil-propionamid



Smjesa 2(R)-(3-kloro-4-metansulfonil-fenil)-N-[5-(cijano-hidroksi-metil)-pirazin-2-il]-3-ciklopentil-propionamida (pripravljenog kao u Primjeru 26, 100 mg, 0.22 mmol) i kalijeva karbonata (400 mg, 2.9 mmol) u dimetil-sulfoksidu (6 mL) ohlađena je do 0°C i zatim kap po kap obrađena s 30% vodenom otopinom vodikova peroksida (2 mL). Reakcija je miješana na 0°C 1 h. Rezultirajuća smjesa razdijeljena je između etil-acetata (50 mL) i vode (50 mL). Organski sloj je odvojen, i vodeni sloj ekstrahiran s etil-acetatom (3 x 25 mL). Kombinirani organski slojevi isprani su s vodom (3 x 30 mL) i zasićenom vodenom otopinom natrijeva klorida (1 x 30 mL), isušeni preko bezvodnog magnezijeva sulfata, profiltrirani, i koncentrirani *in vacuo*. Flash kromatografija (Merck silikagel 60, 230-400 mesh, etil-acetat) dala je N-[5-(karbamoil-hidroksi-metil)-pirazin-2-il]-2(R)-(3-kloro-4-metansulfonil-fenil)-3-ciklopentil-propionamid (30 mg, 28%) kao bijelu krutinu: (ES)<sup>+</sup>-HRMS m/e izrač. za C<sub>21</sub>H<sub>25</sub>ClN<sub>4</sub>O<sub>5</sub>S (M+H)<sup>+</sup> 481.1314, pronađeno 481.1307.

#### Primjer 28

#### 2(R)-(3-Kloro-4-metansulfonil-fenil)-3-ciklopentil-N-[5-(1-(Z)-hidroksiimino-etil)-pirazin-2-il]-propionamid



Otopina 2-amino-5-bromopirazina (10.00 g, 57.47 mmol) i piridina (5.6 mL, 68.96 mmol) u metilen-kloridu (144 mL) ohlađena je do 0°C i zatim polagano obrađena s trimetilacetil kloridom (8.6 mL, 68.96 mmol). Rezultirajuća reakcijska smjesa miješana je na 0°C 30 min i zatim ostavljena da se ugrije do 25°C gdje je miješana 18 h. Tada je reakcijska smjesa još uvijek sadržavala početni materijal 2-amino-5-bromopirazin. Reakcijska smjesa obrađena je s dodatnom količinom trimetilacetil-klorida (4.3 mL, 34.48 mmol) i zatim miješana na 25°C 4 h. Reakcijska smjesa je zatim koncentrirana *in vacuo* kako bi se uklonio metilen-klorid. Rezultirajući talog razrijeđen je s etil-acetatom (700 mL). Organski sloj je ispran s 1N vodenom otopinom klorovodične kiseline (2 x 200 mL) i zasićenom vodenom otopinom natrijeva klorida (1 x 200 mL), isušen preko natrijeva sulfata, profiltriran, i koncentriran *in vacuo*. Biotage kromatografija (FLASH 65M, silikagel, 10% etil-acetat/heksan) dala je N-(5-bromo-pirazin-2-il)-2,2-dimetil-propionamid (12.19 g, 82%) kao bijelu krutinu: tt 122-124°C; (ES)<sup>+</sup>-HRMS m/e izrač. za C<sub>9</sub>H<sub>12</sub>BrN<sub>3</sub>O (M+H)<sup>+</sup> 258.0237, pronađeno 258.0240.

Mulj N-(5-bromo-pirazin-2-il)-2,2-dimetil-propionamida (1.30 g, 5.04 mmol) i diklorobis(trifenilfosfin)paladija (II) (35.3 mg, 0.05 mmol) u toluenu (10 mL) obraden je s tributil(1-etoksivinil)kositrom (2.00 g, 5.54 mmol). Reakcijski mulj zatim je zagrijavan na refluksu, rezultirajući u homogenoj žutoj otopini. Nakon zagrijavanja na refluksu 15 h, rezultirajuća crna reakcijska smjesa ostavljena je da se rashladi do 25°C i zatim je ohlađena do 0°C s ledenom vodenom kupelji. Ohlađena reakcijska smjesa polagano je obrađena s 5% vodenom otopinom klorovodične kiseline (8.4 mL). Reakcijska smjesa miješana je na 0°C 30 min i zatim ostavljena da se ugrije do 25°C gdje je miješana 24 h. Rezultirajuća dva sloja su razdvojena, i organski sloj dalje razrijeđen s etil-acetatom (100 mL). Organski sloj je zatim razrijeđen s 10% vodenom otopinom amonijeva fluorida (100 mL), i rezultirajuća smjesa miješana na 25°C 5 h. Krutine su zatim profiltrirane, i filtratni slojevi odvojeni. Organski sloj je ispran sa zasićenom vodenom otopinom natrijeva klorida (1 x 100 mL), isušen preko natrijeva sulfata, profiltriran, i koncentriran *in vacuo*. Biotage kromatografija (FLASH 40M, silikagel, 15% etil acetat/heksan) dala je N-(5-acetil-pirazin-2-il)-2,2-dimetil-propionamid (1.07 g, 96%) kao bijelu krutinu: tt 173-174°C; (ES)<sup>+</sup>-HRMS m/e izrač. za C<sub>11</sub>H<sub>15</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub> (M+H)<sup>+</sup> 222.1237, pronađeno 222.1240.

Otopina N-(5-acetil-pirazin-2-il)-2,2-dimetil-propionamida (800.0 mg, 3.62 mmol) u metanolu (9 mL) i piridina (9 mL) obrađena je s O-(tert-butil)hidroksilamin hidrokloridom (681.1 mg, 5.42 mmol). Rezultirajuća reakcijska smjesa zagrijavana je na refluksu 30 min. Reakcijska smjesa ostavljena je da se rashladi do 25°C i zatim je koncentrirana *in vacuo*. Rezultirajući talog razrijeđen je s etil-acetatom (50 mL). Organski sloj je ispran s 1N vodenom otopinom klorovodične kiseline (1 x 50 mL), isušen preko natrijeva sulfata, profiltriran, i koncentriran *in vacuo*. Biotage kromatografija (FLASH 40M, silikagel, 10% etil-acetat/heksan) dala je N-[5-(1-tert-butoksiimino-etil)-pirazin-2-il]-2,2-dimetil-propionamid (1.04 g, 98%) kao bijelu krutinu: tt 123-124°C; EI-HRMS m/e izrač. za C<sub>5</sub>H<sub>24</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub> (M<sup>+</sup>) 292.1899, pronađeno 292.1901.

Otopina N-[5-(1-tert-butoksiimino-etil)-pirazin-2-il]-2,2-dimetil-propionamida (563.4 mg, 1.93 mmol) u dioksanu (5.8 mL) i hidrazin monohidrata (9.6 mL) zagrijavana je na refluksu 48 h. Reakcijska smjesa ostavljena je da se rashladi do 25°C i zatim je razrijeđena s etil-acetatom (100 mL). Organski sloj je ispran sa zasićenom vodenom otopinom natrijeva klorida (1 x 100 mL), isušen preko natrijeva sulfata, profiltriran, i koncentriran *in vacuo*. Biotage kromatografija (FLASH 40L, silikagel, 30% etil-acetat/heksan) dala je 1-(5-amino-pirazin-2-il)-etanon O-tert-butil-oksim (408.4 g, kvant.) kao svijetložutu krutinu: tt 113-115°C; EI-HRMS m/e izrač. za C<sub>10</sub>H<sub>16</sub>N<sub>4</sub>O (M) 208.1324, pronađeno 208.1325.

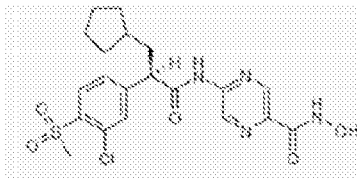
Otopina 2(R)-(3-kloro-4-metansulfonil-fenil)-3-ciklopentil-propan kiseline (pripravljene kao u Primjeru 1, 262.9 mg, 0.79 mmol) u metilen-kloridu (4 mL) ohlađena je do 0°C. Reakcijska smjesa zatim je obrađena s oksalil-kloridom (275 µL, 3.15 mmol) i N,N-dimetilformamidom (2 kapi). Reakcijska smjesa miješana je na 0°C 30 min i zatim polagano ostavljena da se ugrije do 25°C gdje je miješana 2.5 h. Otopina je zatim koncentrirana *in vacuo* kako bi se uklonila otapala. Rezultirajući talog otopljen je u metilen-kloridu (3 mL) i zatim ohlađen do 0°C. Ta ohlađena otopina zatim je obrađena kap po kap s otopinom 1-(5-amino-pirazin-2-il)-etanona O-tert-butil-oksim (150.2 mg, 0.72 mmol) i 2,6-lutidina (100 µL) u tetrahidrofuranu (4 mL), zatim je brzo isplahnuta s metilen-kloridom (1 mL). Reakcijska smjesa miješana je na 0°C 30 min i zatim ostavljena da se ugrije do 25°C gdje je miješana preko noći. Reakcijska smjesa zatim je ugašena s vodom i miješana na 25°C 30 min. Reakcijska smjesa je razrijeđena s etil-acetatom (300 mL) i 1N vodenom otopinom limunske kiseline (300 mL), i slojevi treseni te razdvojeni. Organski sloj je ispran sa zasićenom vodenom otopinom natrijeva hidrogenkarbonata (1 x 300 mL), vodom (1 x 300 mL), i zasićenom vodenom otopinom natrijeva klorida (1 x 300 mL). Organski sloj je zatim isušen preko natrijeva sulfata, profiltriran, i koncentriran *in vacuo*. Biotage kromatografija (FLASH 40L, silikagel, 25% etil-acetat/heksan) dala je N-[5-(1-tert-butoksiimino-etil)-pirazin-

2-il]-2(R)-(3-kloro-4-metansulfonil-fenil)-3-ciklopentil-propionamid (216.5 mg, 58%) kao bijelu pjenu: tt 95.7-99.9°C (pjena u gel); (ES)<sup>+</sup>-HRMS m/e izrač. za C<sub>25</sub>H<sub>33</sub>ClN<sub>4</sub>O<sub>4</sub>S (M+H)<sup>+</sup> 521.1984, pronađeno 521.1994.

5 Otopina N-[5-(1-tert-butoksiimino-etil)-pirazin-2-il]-2(R)-(3-kloro-4-metansulfonil-fenil)-3-ciklopentil-propionamida (195.5 mg, 0.38 mmol) u metilen-kloridu (1.4 mL) obrađena je s trifluoroctenom kiselinom (2.8 mL). Rezultirajuća reakcijska smjesa miješana je na 25°C 2 h, kada je tankoslojna kromatografija još uvijek pokazivala prisutnost početnog materijala. Reakcija je zatim zagrijavana na 40°C gdje je miješana preko noći. Tada je tankoslojna kromatografija još uvijek pokazivala prisutnost početnog materijala. Reakcijska smjesa zatim je zagrijavana na 60°C gdje je miješana i drugu noć. Reakcijska smjesa zatim je ostavljena da se rashladi do 25°C. Reakcijska smjesa razrijeđena je s etil-  
10 acetatom (50 mL), i organski sloj ispran sa zasićenom vodenom otopinom natrijeva hidrogenkarbonata (2 x 50 mL) i zasićenom vodenom otopinom natrijeva klorida (1 x 50 mL), isušena preko natrijeva sulfata, profiltrirana, i koncentrirana *in vacuo*. Biotage kromatografija (FLASH 40L, silikagel, 33% etil-acetat/heksan) dala je 2(R)-(3-kloro-4-metansulfonil-fenil)-3-ciklopentil-N-[5-(1(Z)-hidroksiimino-etil)-pirazin-2-il]-propionamid (110.0 mg, 63%) kao sivobijelu praškastu krutinu: tt 94.2-102.5°C (pjena u gel); (ES)<sup>+</sup>- HRMS m/e izrač. za C<sub>21</sub>H<sub>25</sub>ClN<sub>4</sub>O<sub>4</sub>S (M+H)<sup>+</sup>  
15 465.1358, pronađeno 465.1363.

### Primjer 29

**Hidroksiamid 5-[2(R)-(3-kloro-4-metansulfonil-fenil)-3-ciklopentil-propionilamino]-pirazin-2-karboksilne kiseline**



20

Otopina metil 5-kloropirazin-2-karboksilata (30.00 g, 0.17 mol) u tetrahidrofuranu (87 mL) obrađena je s otopinom kalijeva karbonata (72.08 g, 0.52 mol) u vodi (261 mL). Rezultirajuća reakcijska smjesa miješana je na 25°C 42 h. Reakcijska smjesa zatim je zakiseljena do pH od oko 2 s koncentriranom klorovodičnom kiselinom, razrijeđena sa  
25 zasićenom vodenom otopinom natrijeva klorida (300 mL), i neprekidno ekstrahirana s etil-acetatom (4L ukupno) sve dok u vodenom sloju nije bilo nikakvog produkta. Kombinirani organski slojevi isušeni su preko natrijeva sulfata, profiltrirani, i koncentrirani *in vacuo* kako bi se dobila 5-kloro-pirazin-2-karboksilna kiselina (26.54 g, 96%) kao sivobijela krutina: tt 150-151°C; EI-HRMS m/e izrač. za C<sub>5</sub>H<sub>3</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (M<sup>+</sup>) 157.9883, pronađeno 157.9877.

30 Otopina 5-kloro-pirazin-2-karboksilne kiseline (10.00 g, 63.07 mmol) u tetrahidrofuranu (126 mL) obrađena je s otopinom *tert*-butil 2,2,2-trikloroacetimidata (23 mL, 126.14 mmol) u cikloheksanu (126 mL). Reakcija je miješana na 25°C 5 min i zatim je obrađena s bor trifluorid dimetil eteratom (3.2 mL, 25.23 mmol). Rezultirajuća reakcijska smjesa miješana je na 25°C 16 h i zatim je razrijeđena s etil-acetatom (200 mL), isprana sa zasićenom vodenom otopinom natrijeva hidrogenkarbonata (200 mL) i vodom (200 mL), isušena preko natrijeva sulfata, profiltrirana, i koncentrirana  
35 *in vacuo*. Biotage kromatografija (FLASH 65M, silikagel, 10% etil-acetat/heksan) dala je *tert*-butil ester 5-kloro-pirazin-2-karboksilne kiseline (12.73 g, 94%) kao bezbojno ulje: EI-HRMS m/e izrač. za C<sub>9</sub>H<sub>11</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (M) 214.0502, pronađeno 214.0510.

Otopina *tert*-butil estera 5-kloro-pirazin-2-karboksilne kiseline (12.6 g, 58.7 mmol) u acetonitrilu (150 mL) obrađena je sa svježom bocom srebro(I)fluorida (11.26 g, 87.86 mmol). Reakcija je pokrivena s aluminijskom folijom, i reakcijska smjesa zagrijavana na refluksu preko noći. Smjesa je pomiješana s ugljikom za uklanjanje boje, profiltrirana kroz sloj dijatomejske zemlje, i sloj dijatomejske zemlje isplahnut s acetonitriplom. Filtrat je zatim koncentriran *in vacuo* i  
40 apsorbiran na silikagel (Merck silikagel 60,230-400 mesh). Biotage kromatografija (FLASH 65M, silikagel, 10- 20% dietileter/petroleter) dala je hlađenjem do 0°C *tert*-butil ester 5-fluoro-pirazin-2-karboksilne kiseline (9.19 g, 79%) kao bijelu kristalnu krutinu. Analitički uzorak dobiven je trituiranjem s petroleterom kako bi se dobio *tert*-butil ester 5-fluoro-pirazin-2-karboksilne kiseline kao bijela kristalna krutina: tt 26.5-28.1°C, EI-HRMS m/e izrač. za C<sub>9</sub>H<sub>11</sub>FN<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (M<sup>+</sup>) 198.0799, pronađeno 198.0804.

Otopina *tert*-butil estera 5-fluoro-pirazin-2-karboksilne kiseline (7.99 g, 40.31 mmol) u tetrahidrofuranu (20 mL) pripremljena je u velikoj začepljenoj cjevčici kao reakcijskoj posudi. Reakcijska otopina je ohlađena do 0°C i zatim je  
50 zasićena s plinom amonijakom preko 35 min. Cjevčica je dobro začepljena, i reakcija miješana. Kako se reakcija zagrijala do 25°C preko noći, oblikovan je talog. Talog je izoliran filtracijom i isplahnut s petroleterom kako bi se dobio *tert*-butil ester 5-amino-pirazin-2-karboksilne kiseline (5.63 g, 71%) kao bijeli prah: tt 190-193°C; EI-HRMS m/e izrač. za C<sub>9</sub>H<sub>13</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub> (M<sup>+</sup>) 195.1008, pronađeno 195.1009.

55

Otopina 2(R)-(3-kloro-4-metansulfonil-fenil)-3-ciklopentil-propan kiseline (pripremljene kao u Primjeru 1, 1.00 g, 3.02 mmol) u metilen-kloridu (15 mL) ohlađena je do 0°C. Reakcijska smjesa zatim je obrađena s oksalil-kloridom (1.10 mL,

12.61 mmol) i N,N-dimetilformamidom (2 kapi). Reakcijska smjesa je miješana na 0°C 30 min i zatim polagano zagrijavana do 25°C preko 45 min. Otopina je zatim koncentrirana *in vacuo*. Žuti mulj je otopljen u metilen-kloridu (15 mL) i zatim ohlađen do 0°C. U tu otopinu dodana je otopina *tert*-butil estera 5-amino-pirazin-2-karboksilne kiseline (0.71 g, 3.64 mmol) i piridina (295 µL, 3.65 mmol) u tetrahidrofuranu (15 mL). Reakcijska smjesa je miješana na 0°C i polagano zagrijavana do 25°C preko noći. Reakcija je zatim ugašena s 1N vodenom otopinom limunske kiseline (10 mL), miješana na 25°C 3 min, i zatim koncentrirana *in vacuo*. Reakcijski materijal je razdijeljen između etil-acetata (400 mL) i 1N vodene otopine limunske kiseline (200 mL), i slojevi odvojeni. Organski sloj je ispran sa zasićenom vodenom otopinom natrijeva hidrogenkarbonata (200 mL), vodom (200 mL), i zasićenom vodenom otopinom natrijeva klorida (200 mL), isušeno preko natrijeva sulfata, profiltriran, i koncentriran *in vacuo* na silikagel (Merck silikagel 60, 230-400 mesh). Biotage kromatografija (FLASH 40L, silikagel, 33% etilacetat/heksan) dala je *tert*-butil ester 5-[2(R)-(3-kloro-4-metansulfonil-fenil)-3-ciklopentil-propionilamino]-pirazin-2-karboksilne kiseline (0.80 g, 52%) kao bijelu pjenu: tt 107-111°C (pjena u gel); (ES)<sup>+</sup>- HRMS m/e izrač. za C<sub>24</sub>H<sub>30</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S (M+H)<sup>+</sup> 508.1668, pronađeno 508.1666.

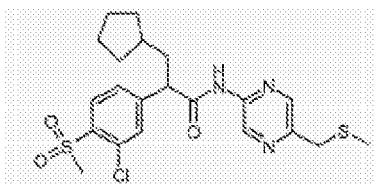
Otopina *tert*-butil estera 5-[2(R)-(3-kloro-4-metansulfonil-fenil)-3-ciklopentil-propionilamino]-pirazin-2-karboksilne kiseline (3.29 g, 6.48 mmol) u metilen-kloridu (30 mL) obrađena je s trifluorocetenom kiselinom (60 mL) i miješana na 25°C 65 min. Reakcijska otopina je zatim koncentrirana *in vacuo*. Rezultirajuće ulje razrijeđeno je s etil-acetatom (500 mL), isprano s vodom (2 x 250mL) i zasićenom vodenom otopinom natrijeva klorida (5 x 250 mL), isušeno preko natrijeva sulfata, obrađeno s ugljikom za uklanjanje boje, profiltrirano kroz sloj dijatomejske zemlje, i koncentrirano *in vacuo* kako bi se dobila 5-[2(R)-(3-kloro-4-metansulfonil-fenil)-3-ciklopentil-propionilamino]-pirazin-2-karboksilna kiseline (2.89 g, 99%) kao svijetložuta pjena: tt 121-127°C; (ES)<sup>+</sup>- HRMS m/e izrač. za C<sub>20</sub>H<sub>22</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S (M+H)<sup>+</sup> 452.1042, pronađeno 452.1046. Taj materijal je upotrijebljen bez daljnjeg pročišćavanja.

Otopina 5-[2(R)-(3-kloro-4-metansulfonil-fenil)-3-ciklopentil-propionilamino]-pirazin-2-karboksilne kiseline (401.6 mg, 0.889 mmol) u metilen-kloridu (4.4 mL) ohlađena je do 0°C. Reakcijska smjesa zatim je obrađena s oksalil-kloridom (310 µL, 3.554 mmol) i N,N-dimetilformamidom (2 kapi). Reakcijska smjesa je miješana na 0°C 45 min i zatim polagano zagrijavana do 25°C preko 1 h 45 min. Otopina je zatim koncentrirana *in vacuo*. Talog je otopljen u metilen-kloridu (3.4 mL) i ohlađen do 0°C. Rezultirajuća otopina zatim je obrađena sa smjesom *O*-(*tert*-butoksil)hidroksilamin hidroklorida (133.3 mg, 1.061 mmol) i piridina (180 µL, 2.226 mmol) u tetrahidrofuranu (4.4 mL), zatim je isprana s metilen-kloridom (1 mL). Reakcijska smjesa je miješana na 0°C 45 min i zatim miješana na 25°C 2 h 15 min. Reakcija je zatim ugašena s vodom (5 mL) i miješana na 25°C 30-45 min. Reakcija je razdijeljena između etil-acetata (300 mL) i 1N vodene otopine limunske kiseline (250 mL), i slojevi odvojeni. Organski sloj je ispran sa zasićenom vodenom otopinom natrijeva hidrogenkarbonata (250 mL), vodom (250 mL), i zasićenom vodenom otopinom natrijeva klorida (250 mL), isušeno preko natrijeva sulfata, profiltriran, i koncentriran *in vacuo*. Biotage kromatografija (FLASH 40L, silikagel, 40-50% etil-acetat/heksan) dala je *tert*-butoksi-amid 5-[2(R)-(3-kloro-4-metansulfonil-fenil)-3-ciklopentil-propionilamino]-pirazin-2-karboksilne kiseline (338.8 mg, 73%) kao sivobijelu pjenu: tt 128-131°C (pjena u gel); (ES)<sup>+</sup>-HRMS m/e izrač. za C<sub>24</sub>H<sub>31</sub>ClN<sub>4</sub>O<sub>5</sub>S (M+H)<sup>+</sup> 523.1777, pronađeno 523.1782.

Otopina *tert*-butoksi-amida 5-[2(R)-(3-kloro-4-metansulfonil-fenil)-3-ciklopentil-propionilamino]-pirazin-2-karboksilne kiseline (318.3 mg, 0.609 mol) u metilen-kloridu (2.3 mL) obrađena je s trifluorocetenom kiselinom (4.6 mL) i miješana na 25°C preko noći, zatim na 40°C 10-11 h, zatim je ponovo miješana na 25°C preko noći. Reakcijska otopina zatim je koncentrirana *in vacuo*. Visokodjelotvorna tekućinska kromatografija reverzних faza (Rainin Dynamax sistem, 60Å C-18 kolona, I = 214 nm, 50 mL/min 50-100% acetonitril s 0.1% trifluorocetene kiseline/vode s 0.1% trifluorocetene kiseline preko 55 min) dala je hidroksiamid 5-[2(R)-(3-kloro-4-metansulfonil-fenil)-3-ciklopentil-propionilamino]-pirazin-2-karboksilne kiseline (90.0 mg, 32%) kao ružičastu pjenu: tt 134-139°C (pjena u gel); (ES)<sup>+</sup>-HRMS m/e izrač. za C<sub>20</sub>H<sub>23</sub>ClN<sub>4</sub>O<sub>5</sub>S (M+H)<sup>+</sup> 467.1151, pronađeno 467.1155.

### Primjer 30

#### 2-(3-Kloro-4-metansulfonil-fenil)-3-ciklopentil-N-(5-metilsulfanilmetil-pirazin-2-il)-propionamid



Otopina metil 5-kloropirazin-2-karboksilata (5.00 g, 28.97 mmol) u acetonitrilu (290 mL) obrađena je sa svježom bocom srebro(I)fluorida (11.00 g, 86.70 mmol). Postavka reakcije prekrivena je aluminijskom folijom, i reakcijska smjesa zagrijavana na refluxu preko noći. Smjesa je profiltrirana kroz sloj dijatomejske zemlje, i sloj dijatomejske zemlje isplahnut s acetonitrilom. Filtrat je zatim koncentriran *in vacuo*. Biotage kromatografija (FLASH 40M, silikagel, 25% etil-acetat/heksan) dala je nakon hlađenja do 0°C metil ester 5-fluoro-pirazin-2-karboksilne kiseline (2.98 g, 66%) kao sivobijelu krutinu. Analitički uzorak dobiven je trituiranjem s petroleterom kako bi se dobio metil-ester 5-fluoro-

pirazin-2-karboksilne kiseline kao bijela kristalna krutina: tt 55.6-56.7°C, EI-HRMS m/e izrač. za C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>FN<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (M<sup>+</sup>) 156.0335, pronađeno 156.0331.

5 Velika čelična reakcijska posuda napunjena je s otopinom metil estera 5-fluoro-pirazin-2-karboksilne kiseline (17.45 g, 111.78 mmol) u tetrahidrofuranu (200 mL). Reakcijska otopina ohlađena je do 0°C i zasićena s plinom amonijakom preko 2-3 h. Posuda je čvrsto začepljena. Reakcija je zatim mehanički tresena i ostavljena da se ugrije do 25°C preko noći. Posuda je zatim ohlađena do -78°C 15-20 min, posuda je pažljivo ventilirana, i sadržaj posude razrijeđen s dietileterom (100 mL). Rezultirajući talog izoliran je filtracijom, isplahnut s petroleterom (2 x 100 mL), i isušen na zrak  
10 zrak kako bi se dobio metil ester 5-amino-pirazin-2-karboksilne kiseline (16.97 g, 99%) kao sivobijela krutina: tt 229-231°C; EI-HRMS m/e izrač. za C<sub>6</sub>H<sub>7</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub> (M<sup>+</sup>) 153.0538, pronađeno 153.0537.

Otopina 2(R)-(3-kloro-4-metansulfonil-fenil)-3-ciklopentil-propan kiseline (pripravljene kao u Primjeru 1, 196.4 mg, 0.59 mmol) u metilen-kloridu (3 mL) ohlađena je do 0°C. Reakcijska smjesa zatim je obrađena s N,N-dimetilformamidom (1 kap) i oksalil-kloridom (109 µL, 1.25 mmol). Reakcijska smjesa je miješana na 0°C 15 min i  
15 zatim na 25°C 2 h. Otopina je zatim koncentrirana *in vacuo*. Žuti mulj je otopljen u metilen-kloridu (1 mL) i ohlađen do 0°C. U tu otopinu dodana je suspenzija metil estera 5-amino-pirazin-2-karboksilne kiseline (100.0 mg, 0.65 mmol) i piridina (53 µL, 0.6529 mmol) u toplom metilen-kloridu (2 mL). Reakcijska smjesa je miješana na 0°C 30 min i zatim na 25°C 3 h. Reakcijska smjesa je zatim koncentrirana *in vacuo*. Reakcijski materijal razrijeđen je s etil acetatom (50 mL) i ispran sa zasićenom vodenom otopinom natrijeva hidrogenkarbonata (100 mL), i zasićenom vodenom otopinom natrijeva klorida (100 mL), 1N vodenom otopinom klorovodične kiseline (100 mL), i zasićenom vodenom otopinom natrijeva klorida (100 mL), isušen preko natrijeva sulfata, profiltriran, i koncentriran *in vacuo*. Biotage kromatografija (FLASH 40S, silikagel, 50% etil-acetat/heksan) dala je metil ester 5-[2(R)-(3-kloro-4-metansulfonil-fenil)-3-ciklopentilpropionilamino]-pirazin-2-karboksilne kiseline (225.9 mg, 82%) kao bijelu pjenu: tt 94-97°C (pjena u gel); (ES)<sup>+</sup>-HRMS m/e izrač. za C<sub>21</sub>H<sub>24</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S (M+H)<sup>+</sup> 466.1198, pronađeno 466.1204.

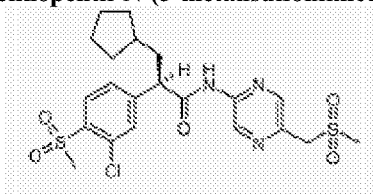
25 Suspenzija metil estera 5-[2(R)-(3-kloro-4-metansulfonil-fenil)-3-ciklopentil-propionilamino]-pirazin-2-karboksilne kiseline (200 mg, 0.43 mmol) u metanolu (2 mL) ohlađena je do 0°C i zatim obrađena s natrijevim borohidridom (49.2 mg, 1.29 mmol). Reakcijska smjesa je miješana na 0°C 5 min i zatim na 25°C 1.5 h. Reakcija je ohlađena do 0°C i zatim ugašena s vodom. Reakcijska smjesa je zatim razrijeđena s etil-acetatom (75 mL), isprana s 1N vodenom otopinom klorovodične kiseline (3 x 75mL) i zasićenom vodenom otopinom natrijeva klorida (75 mL), isušena preko natrijeva sulfata, profiltrirana, i koncentrirana *in vacuo*. Biotage kromatografija (FLASH 40S, silikagel, 60% etil-acetat/heksan) dala je 2(R)-(3-kloro-4-metansulfonil-fenil)-3-ciklopentil-N-(5-hidroksimetil-pirazin-2-il)-propionamid (110.4 mg, 59%) kao bijelu pjenu: tt 78-81°C (pjena u gel); (ES)<sup>+</sup>-HRMS m/e izrač. za C<sub>20</sub>H<sub>24</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>4</sub>S (M+H)<sup>+</sup> 438.1249, pronađeno 438.1252.

35 Otopina 2(R)-(3-kloro-4-metansulfonil-fenil)-3-ciklopentil-N-(5-hidroksimetil-pirazin-2-il)-propionamida (457.1 mg, 1.04 mmol) u tetrahidrofuranu (10 mL) obrađena je s trifenilfosfinom (573.5 mg, 2.19 mmol) i ugljikovim tetrabromidom (726.2 mg, 2.19 mmol). Reakcijska otopina je miješana na 25°C 6h i zatim koncentrirana *in vacuo*. Biotage kromatografija (FLASH 40L, silikagel, 33% etil-acetat/heksan) dala je N-(5-bromometil-pirazin-2-il)-2(R)-(3-kloro-4-metansulfonil-fenil)-3-ciklopentil-propionamid (337.2 mg, 65%) kao purpurnu pjenu: tt 98-103°C (pjena u gel); (ES)<sup>+</sup>-HRMS m/e izrač. za C<sub>20</sub>H<sub>23</sub>BrClN<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S (M+H)<sup>+</sup> 500.0405, pronađeno 500.0410.

Otopina N-(5-bromometil-pirazin-2-il)-2(R)-(3-kloro-4-metansulfonil-fenil)-3-ciklopentil-propionamida (95.1 mg, 0.19 mmol) u acetonu (1 mL) ohlađena je do 0°C i zatim obrađena s natrijevim tiometoksidom (12.9 mg, 0.18 mmol). Reakcija je miješana na 0°C 1.5 h i zatim zagrijavana s drugim alikvotom natrijeva tiometoksida (3.6 mg, 0.051 mmol). Reakcija je miješana na 0°C i zatim polagano zagrijana do 25°C preko 1.5 h. Dodan je treći alikvot natrijeva tiometoksida (3-4 mg, 0.042-0.057 mmol), te je reakcijska smjesa miješana na 25°C 1.5 h, kada je APC<sub>1</sub>-LRMS pokazala da je reakcija završena. Reakcija je zatim razrijeđena s etil-acetatom (50 mL), isprana s vodom (2 x 25 mL) i zasićenom vodenom otopinom natrijeva klorida (25 mL), isušena preko natrijeva sulfata, profiltrirana, i koncentrirana *in vacuo*. Biotage kromatografija (FLASH 40S, silikagel, 33% etil-acetat/heksan) dala je racemizirani 2-(3-kloro-4-metansulfonil-fenil)-3-ciklopentil-N-(5-metilsulfanilmetil-pirazin-2-il)-propionamid (51.9 mg, 58%) kao bijelu pjenu: tt 70-75°C (pjena u gel); (ES)<sup>+</sup>-HRMS m/e izrač. za C<sub>21</sub>H<sub>26</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S<sub>2</sub> (M+H)<sup>+</sup> 468.1177, pronađeno 468.1179.

### Primjer 31

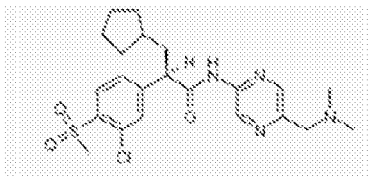
55 **2(R)-(3-Kloro-4-metansulfonil-fenil)-3-ciklopentil-N-(5-metansulfonilmetil-pirazin-2-il)-propionamid**



Otopina N-(5-bromometil-pirazin-2-il)-2(R)-(3-kloro-4-metansulfonil-fenil)-3-ciklopentil-propionamida (pripravljenog kao u Primjeru 30, 102.2 mg, 0.20 mmol) u acetonu (1 mL) ohlađena je do 0°C i zatim obrađena s natrijevom soli metansulfinske kiseline (31.8 mg, 0.30 mmol). Reakcija je miješana na 0°C 1 h i zatim na 25°C 4h 20 min. Dodan je drugi alikvot natrijeve soli metansulfonske kiseline (24.0 mg, 0.24 mmol) te je reakcija miješana na 25°C preko noći. Reakcija je koncentrirana *in vacuo*. Talog je razrijeđen s etil-acetatom (50 mL), ispran s vodom (2 x 25mL) i zasićenom vodenom otopinom natrijeva klorida (25 mL), isušen preko natrijeva sulfata, profiltriran, i koncentriran *in vacuo*. Biotage kromatografija (FLASH 40S, silikagel, 50% etilacetat/heksan) dala je 2(R)-(3-kloro-4-metansulfonil-fenil)-3-ciklopentil-N-(5-metansulfonilmetil-pirazin-2-il)-propionamid (74.9 mg, 73%) kao bijelu pjenu: tt 91-95°C (pjena u gel); (ES)<sup>+</sup>- HRMS m/e izrač. za C<sub>21</sub>H<sub>26</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S<sub>2</sub> (M+H)<sup>+</sup> 500.1075, pronađeno 500.1080.

### Primjer 32

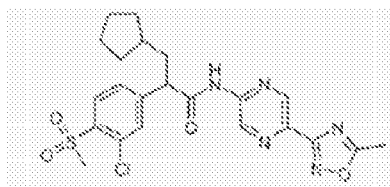
#### 2(R)-(3-Kloro-4-metansulfonil-fenil)-3-ciklopentil-N-(5-dimetilaminometil-pirazin-2-il)-propionamid



Otopina N-(5-bromometil-pirazin-2-il)-2(R)-(3-kloro-4-metansulfonil-fenil)-3-ciklopentil-propionamida (pripravljenog kao u Primjeru 30, 138.5 mg, 0.28 mmol) u tetrahidrofuranu (2.6 mL) ohlađena je do 0°C i zatim obrađena s 2.0 M otopinom dimetilamina u tetrahidrofuranu (275 μL, 0.55 mmol). Reakcija je miješana na 0°C 30 min i zatim na 25°C 1 h. Dodan je drugi alikvot 2.0 M otopine dimetilamina u tetrahidrofuranu (275 μL, 0.55 mmol) te je reakcija miješana na 25°C 1 h. Dodan je treći alikvot 2.0 M otopine dimetilamina u tetrahidrofuranu (138 μL, 0.28 mmol) te je reakcija miješana na 25°C 1.5 h, kada je APC<sub>1</sub>LRMS pokazala da je reakcija završena. Reakcija je koncentrirana *in vacuo* i zatim razrijeđena s etil-acetatom (50 mL), isprana s vodom (25 mL), isušena preko natrijeva sulfata, profiltrirana, i koncentrirana *in vacuo*. Biotage kromatografija (FLASH 40S, silikagel, 100% metanol) dala je nečisti 2(R)-(3-kloro-4-metansulfonil-fenil)-3-ciklopentil-N-(5-dimetilaminometil-pirazin-2-il)-propionamid kao narančasto ulje. Taj nečisti produkt je ponovo pročišćen visokodjelotvornom kromatografijom reverznih faza (Waters symmetry packing, acetonitril/voda s 0.05% trifluorocetene kiseline, gradijentom 2% do 45% acetonitrila). Frakcije koje su sadržavale produkt koncentrirane su *in vacuo* kako bi se dobio 2(R)-(3-kloro-4-metansulfonil-fenil)-3-ciklopentil-N-(5-dimetilaminometil-pirazin-2-il)-propionamid (50.4 mg, 39%) kao svijetložuta pjena: tt 88.0-91.5°C (pjena u gel); (ES)<sup>+</sup>- HRMSm/e izrač. za C<sub>22</sub>H<sub>29</sub>ClN<sub>4</sub>O<sub>3</sub>S (M+H)<sup>+</sup> 465.1722, pronađeno 465.1726.

### Primjer 33

#### 2-(3-Kloro-4-metansulfonil-fenil)-3-ciklopentil-N-[5-(5-metil-[1,2,4]-oksadiazol-3-il)-pirazin-2-il]-propionamid



Otopina (3-kloro-4-metilsulfanil-fenil)-octene kiseline (pripravljene kao u Primjeru 1, 8.00 g, 36.92 mmol) u metanolu (200 mL) polagano je obrađena s koncentriranom sulfatnom kiselinom (1 mL). Rezultirajuća reakcijska smjesa zagrijavana je na refluxu preko noći. Reakcijska smjesa ostavljena je da se rashladi do 25°C i zatim je koncentrirana *in vacuo* kako bi se uklonio metanol. Rezultirajući talog otopljen je s etil-acetatom (50 mL). Organski sloj je ispran s vodom (1 x 50 mL). Vodeni sloj je dalje ekstrahiran s etil-acetatom (3 x 20 mL). Kombinirani organski slojevi isprani su sa zasićenom vodenom otopinom natrijeva hidrogenkarbonata (1 x 25 mL). Organski sloj je zatim isušen preko natrijeva sulfata, profiltriran, i koncentriran *in vacuo* kako bi se dobio metil ester (3-kloro-4-metilsulfanil-fenil)-octene kiseline (7.28 g, 85.5%) kao žuto ulje koje je upotrijebljeno bez daljnjeg pročišćavanja: EI-HRMS m/e izrač. za C<sub>10</sub>H<sub>11</sub>ClO<sub>2</sub>S (M<sup>+</sup>) 230.0168, pronađeno 230.0166.

Otopina diizopropilamina (4.86 mL, 34.70 mmol) u suhom tetrahidrofuranu (212.3 mL) ohlađena je do -78°C i zatim obrađena s 2.5 M otopinom n-butillitija u heksanu (13.88 mL, 34.70 mmol). Rezultirajuća reakcijska smjesa miješana je na -78°C 15 min i zatim polagano obrađena s otopinom metil estera (3-kloro-4-metilsulfanil-fenil)-octene kiseline (7.28 g, 31.55 mmol) u suhom tetrahidrofuranu (23.6 mL) i 1,3-dimetil-3,4,5,6-tetrahidro-2(1H)-pirimidinom (9.43 mL). Rezultirajuća jarkožuta otopina ostavljena je miješati na -78°C 1 h, kada je polagano dodana otopina jodometilciklopentana (pripravljenog kao u Primjeru 1, 7.95 g, 37.86 mmol) u 1,3-dimetil-3,4,5,6-tetrahidro-2(1H)-pirimidinonu (7.08 mL). Reakcijska smjesa ostavljena je da se ugrije do 25°C gdje je miješana preko noći. Reakcijska

smjesa zatim je ugašena sa zasićenom vodenom otopinom amonijeva klorida (20 mL), i slojevi su odvojeni. Vodeni sloj je ekstrahiran s etil-acetatom (3 x 20 mL). Kombinirani organski slojevi isušeni su preko natrijeva sulfata, profiltrirani, i koncentrirani *in vacuo*. Flash kromatografija (Merck silikagel 60, 230-400 mesh, 95/5 heksan/etil-acetat) dala je metil ester 2-(3-kloro-4-metilsulfanil-fenil)-3-ciklopentil-propan kiseline (5.74 g, 58.1%) kao bezbojno ulje.

5

Otopina metil estera 2-(3-kloro-4-metilsulfanil-fenil)-3-ciklopentil-propan kiseline (4.85 g, 15.50 mmol) u etanolu (108 mL) obrađena je s otopinom kalijeva hidroksida (4.35 g, 77.50 mmol) u vodi (25.2 mL). Reakcijska smjesa je miješana na 25°C 3 h. Reakcijska smjesa je zatim koncentrirana *in vacuo* kako bi se uklonio etanol. Rezultirajući vodeni talog zakiseljen je do pH = 2 s 1N vodenom otopinom klorovodične kiseline i ekstrahiran s metilen-kloridom (3 x 15 mL). Kombinirani organski slojevi zatim su isušeni preko natrijeva sulfata, profiltrirani, i koncentrirani *in vacuo* kako bi se dobila 2-(3-kloro-4-metilsulfanil-fenil)-3-ciklopentil-propan kiselina (4.14 g, 89.4%) kao bijela krutina koja je upotrijebljena bez daljnjeg pročišćavanja.

10

Smjesa 2-(3-kloro-4-metilsulfanil-fenil)-3-ciklopentil-propan kiseline (4.14 g, 13.85 mmol) u mravljoj kiselini (7.08 mL) ohlađena je do 0°C i zatim obrađena s 30% vodenom otopinom vodikova peroksida (7.85 mL). Dodan je tetrahidrofuran (4 mL) kako bi se pomoglo otapanju početnog materijala. Rezultirajuća reakcijska smjesa ostavljena je da se zagrije do 25°C gdje je miješana na toj temperaturi preko noći. Reakcijska smjesa je zatim ohlađena do 0°C i polagano obrađena sa zasićenom vodenom otopinom natrijeva sulfita. Produkt je ekstrahiran u etil-acetat (3 x 20 mL). Kombinirani organski slojevi isušeni su preko natrijeva sulfata, profiltrirani, i koncentrirani *in vacuo* kako bi se dobila 2-(3-kloro-4-metansulfonil-fenil)-3-ciklopentil-propan kiselina (4.54 g, 99.1%) kao bijela krutina: tt 123.9-126.2°C; FAB-HRMS m/c izrač. za C<sub>15</sub>H<sub>19</sub>ClO<sub>4</sub>S (M+H)<sup>+</sup> 331.0771, pronađeno 331.0776.

15

20

Otopina 2-(3-kloro-4-metansulfonil-fenil)-3-ciklopentil-propan kiseline (1.00 g, 3.023 mmol) u metilen-kloridu (16 mL) ohlađena je do 0°C. Reakcijska smjesa zatim je obrađena s oksalil-kloridom (1.15 mL, 13.18 mmol) zatim s N,N-dimetilformamidom (2 kapi). Reakcijska smjesa je miješana na 0°C 20 min i zatim na 25°C 2 h. Otopina je zatim koncentrirana *in vacuo*. Talog je otopljen u metilen-kloridu (16 mL) i ohlađen do 0°C. U tu otopinu dodana je otopina 2-amino-5-bromopirazina (530.0 mg, 3.046 mmol) i 2,6-lutidina (420 µL, 3.606 mmol) u tetrahidrofuranu (16 mL) preko 1 min. Reakcijska smjesa miješana je na 0°C 30 min i zatim na 25°C 3 h. Reakcijski materijal zatim je razrijeđen s etil-acetatom i ispran s 1N vodenom otopinom klorovodične kiseline. Vodeni sloj ponovo je ekstrahiran s 1N vodenom otopinom klorovodične kiseline. Kombinirani organski slojevi isprani su sa zasićenom vodenom otopinom natrijeva hidrogenkarbonata, isušeni preko natrijeva sulfata, profiltrirani, i koncentrirani *in vacuo*. Biotage kromatografija (FLASH 40L, silikagel, 1/3 etil-acetat/heksan) dala je N-(5-bromo-pirazin-2-il)-2-(3-kloro-4-metansulfonil-fenil)-3-ciklopentil-propionamid (1.00 g, 68%) kao bijelu pjenu: (ES)<sup>+</sup>-HRMS m/e izrač. za C<sub>19</sub>H<sub>21</sub>BrClN<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S (M+H)<sup>+</sup> 486.0249, pronađeno 486.0254.

30

35

Otopina N-(5-bromo-pirazin-2-il)-2-(3-kloro-4-metansulfonil-fenil)-3-ciklopentil-propionamida (616.0 mg, 1.266 mmol), kalijeva cijanida (210.0 mg, 3.225 mmol), tetrakis(trifenilfosfin)paladija (0) (30.0 mg, 0.026 mmol), bakar(I)jodida (605.0 mg, 3.177 mmol), i 18-kruna-6 (33.0 mg, 0.125 mmol) u bezvodnom N,N-dimetilformamidu (6 mL) zagrijavana je na 150°C pod dušikom. Nakon 2.75 h, smjesa je ostavljena da se rashladi do 25°C. Smjesa je zatim koncentrirana kako bi se uklonilo otapalo. Talog je razrijeđen s metilen-kloridom i etil-acetatom i zatim profiltriran kroz sloj dijatomejske zemlje. Sloj dijatomejske zemlje zatim je dobro ispran s etil-acetatom i metilen-kloridom. Filtrat je zatim koncentriran *in vacuo* i apsorbiran na silikagelu (Merck silikagel 60, 230-400 mesh). Biotage kromatografija (FLASH 40L, silikagel, 1/3 do 1/1 etil-acetat/heksan) dala je 2-(3-kloro-4-metansulfonil-fenil)-N-(5-cijano-pirazin-2-il)-3-ciklopentil-propionamid (402.3 mg, 73.4%) kao sivobijelu pjenu: (ES)<sup>+</sup>-HRMS m/e izrač. za C<sub>20</sub>H<sub>21</sub>ClN<sub>4</sub>O<sub>3</sub>S (M+H)<sup>+</sup> 433.1096, pronađeno 433.1101.

40

45

Otopina 2-(3-kloro-4-metansulfonil-fenil)-N-(5-cijano-pirazin-2-il)-3-ciklopentil-propionamida (400.0 mg, 0.924 mmol) u dimetil-sulfoksidu (6 mL) na 25°C obrađena je s hidroksilamin hidrokloridom (330.0 mg, 4.749 mmol). Reakcijska smjesa zatim je obrađena s piperidinom (500 µL, 5.056 mmol) i zatim miješana na 25°C 1 h. Reakcijska smjesa je zatim razrijeđena s vodom i zatim ekstrahirana s etil-acetatom. Organski sloj je isušen preko natrijeva sulfata, profiltriran, i koncentriran *in vacuo*. Biotage kromatografija (FLASH 40L, silikagel, 1/1 do 2/1 etil-acetat/heksan) dala je 2-(3-kloro-4-metansulfonil-fenil)-3-ciklopentil-N-[5-(N-hidroksi-karbamidoil)-pirazin-2-il]-propionamid (274.5 mg, 63.8%) kao bijelu krutinu: (ES)<sup>+</sup>-HRMS m/e izrač. za C<sub>20</sub>H<sub>24</sub>ClN<sub>5</sub>O<sub>4</sub>S (M+H)<sup>+</sup> 466.1311, pronađeno 466.1315.

50

Smjesa 2-(3-kloro-4-metansulfonil-fenil)-3-ciklopentil-N-[5-(N-hidroksikarbamidoil)-pirazin-2-il]-propionamida (197.0 mg, 0.423 mmol) i octenog anhidrida (970 µL, 10.281 mmol) pripravljena je u staklenoj fijali od jednog drama. Fijala je čvrsto zatvorena, i reakcija miješana na 120°C 3.5 h. Reakcija je razrijeđena s etil-acetatom (75 mL) i isprana sa zasićenom vodenom otopinom natrijeva hidrogenkarbonata (50 mL) i zasićenom vodenom otopinom natrijeva klorida (50 mL). Kombinirani organski slojevi ponovo su ekstrahirani s etil-acetatom (50 mL). Rezultirajući kombinirani organski slojevi isušeni su preko natrijeva sulfata, profiltrirani, i koncentrirani *in vacuo*. Biotage kromatografija (FLASH 40L, silikagel, 50% etil-acetat/heksan) dala je 2-(3-kloro-4-metansulfonil-fenil)-3-ciklopentil-N-[5-(5-metil-

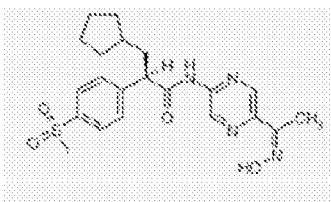
55

60



HR P20050512 A2

[1,2,4] oksadiazol-3-il)-pirazin-2-il]-propionamid (43.8 mg, 21%) kao bijelu pjenu; tt 101.9-104.8°C (pjena u gel); (ES)<sup>+</sup>-HRMS m/e izrač. za C<sub>22</sub>H<sub>24</sub>CIN<sub>5</sub>O<sub>4</sub>S (M+H)<sup>+</sup> 490.1311, pronađeno 490.1315.

**Primjer 34****3-Ciklopentil-N-[5-(1-hidroksiimino-etil)-pirazin-2-il]-2(R)-(4-metansulfonil-fenil)-propionamid**

5

Otopina 3-ciklopentil-2(R)-(4-metansulfonilfenil)-propan kiseline (pripravljene kao u Primjeru 3, 500.0 mg, 1.687 mmol) u metilen-kloridu (4.2 mL) ohlađena je do 0°C. Reakcijska smjesa obrađena je s N,N-dimetilformamidom (1 kap) i oksalil-kloridom (294 µL, 3.374 mmol). Reakcijska smjesa miješana je na 0°C 15 min i zatim polagano ostavljena da se zagrije do 25°C gdje je miješana 3 h. Otopina je zatim koncentrirana *in vacuo*. Rezultirajući talog otopljen je u metilen-kloridu (8.4 mL) i zatim ohlađen do 0°C. Ta ohlađena otopina zatim je obrađena kap po kap s otopinom 1-(5-amino-pirazin-2-il)-etanon *O*-*tert*-butil-oksima (pripravljenog kao u Primjeru 28, 351.4 mg, 1.687 mmol) i 2,6-lutidina (246 µL, 2.109) u tetrahidrofuranu (8.4 mL). Reakcijska smjesa je miješana na 0°C 30 min i zatim je ostavljena da se ugrije do 25°C gdje je miješana preko noći. Reakcijska smjesa je zatim koncentrirana *in vacuo*, razrijeđena s etil-acetatom (250 mL), i isprana s 1N vodenom otopinom klorovodične kiseline (3 x 100mL) i zasićenom vodenom otopinom natrijeva klorida (1 x 300 mL). Organski sloj je zatim isušen preko natrijeva sulfata, profiltriran, i koncentriran *in vacuo*. Biotage kromatografija (FLASH 40L, silikagel, 20% etil acetat/heksan) dala je N [5-(1-*tert*-butoksiimino-etil)-pirazin-2-il]-3-ciklopentil-2(R)-(4-metansulfonil-fenil)-propionamid (451.1 mg, 55%) kao žutu pjenu. Taj materijal je ponovo pročišćen Biotage kromatografijom (FLASH 40L, silikagel, 5% etilacetat/metilen-klorid) kako bi se dobio N-[5-(1-*tert*-butoksiimino-etil)-pirazin-2-il]-3-ciklopentil-2(R)-(4-metansulfonil-fenil)-propionamid (380.4 mg, 46%) kao bijela pjena: tt 81-83°C (pjena u gel); (ES)<sup>+</sup>-HRMS m/e izrač. za C<sub>25</sub>H<sub>34</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>S (M+H)<sup>+</sup> 487.2374, pronađeno 487.2377.

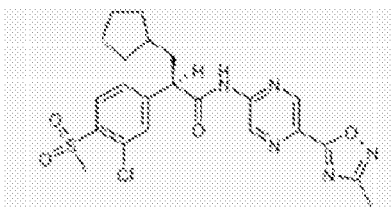
25

Otopina N-[5-(1-*tert*-butoksiimino-etil)-pirazin-2-il]-3-ciklopentil-2(R)-(4-metansulfonil-fenil)-propionamida (342.6 mg, 0.704 mmol) u metilen-kloridu (1.4 mL) ohlađena je do 0°C i zatim obrađena s 1.0 M otopinom titanova tetraklorida u metilen-kloridu (2.10 mL, 2.10 mmol). Rezultirajuća reakcijska otopina miješana je na 0°C 2 h i zatim je miješana na 25°C 1h 50 min. Reakcijska otopina je koncentrirana *in vacuo* i zatim razdijeljena između etil-acetata (210 mL) i vode (150 mL). Organski sloj je ispran sa zasićenom vodenom otopinom natrijeva klorida (150 mL), isušen preko natrijeva sulfata, profiltriran, i koncentriran *in vacuo*. Biotage kromatografija (FLASH 40L, silikagel, 60% etil-acetat/heksan) dala je 3-ciklopentil-N-[5-(1-hidroksiimino-etil)-pirazin-2-il]-2(R)-(4-metansulfonil-fenil)-propionamid (276.3 mg, 91%) kao bijelu pjenu: tt 118.8-122.4°C (pjena u gel); (ES)<sup>+</sup>-HRMS m/e izrač. za C<sub>21</sub>H<sub>26</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>S (M+H)<sup>+</sup> 431.1748, pronađeno 431.1752.

30

**Primjer 35****2(R)-(3-Kloro-4-metansulfonil-fenil)-3-ciklopentil-N-[5-(3-metil-[1,2,4]oksadiazol-5-il)-pirazin-2-il]-propionamid**

35



40

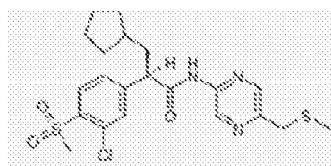
Otopina 5-[2(R)-(3-kloro-4-metansulfonil-fenil)-3-ciklopentil-propionilamino]-pirazin-2-karboksilne kiseline (pripravljene kao u Primjeru 29, 149.5 mg, 0.331 mmol) u metilen-kloridu (1.8 mL) ohlađena je do 0°C. Reakcijska smjesa je zatim obrađena s oksalil-kloridom (61 µL, 0.699 mmol) i N,N-dimetilformamidom (1 kap). Reakcijska smjesa je miješana na 0°C 30 min i zatim polagano zagrijana do 25°C 3 h. Otopina je zatim koncentrirana *in vacuo*. Talog je otopljen u metilen-kloridu (1.8 mL) i ohlađen do 0°C. Rezultirajuća otopina je zatim obrađena sa smjesom acetamid oksima (27.4 mg, 0.370 mmol) i 2,6-lutidina (46 µL, 0.395 mmol) u metilen-kloridu (1.0 mL), zatim je isprana s metilen-kloridom (0.8 mL). pH reakcije bio je oko 3 te je dodan drugi alokvot 2,6-lutidina (23 µL, 0.198 mmol) kako bi se pH grubo doveo do 5. Reakcijska smjesa je miješana na 0°C 30 min i zatim je miješana na 25°C preko noći. Reakcija je zatim ugašena s vodom (3 mL) i razdijeljena između etil-acetata (50 mL) i vode (25 mL). Organski sloj je ispran sa zasićenom vodenom otopinom natrijeva klorida (100 mL), isušen preko natrijeva sulfata, profiltriran, i koncentriran *in vacuo* kako bi se dobio (Z)-N-[[[5-[[2(R)-(3-kloro-4-metilsulfonil-fenil)-3-ciklopentil-1-oksopropil]amino]-2-pirazinil]karbonil]oksi]etanimidamid kao narančasto ulje koje je upotrijebljeno bez daljnjeg pročišćavanja.

50

Otopina sirovog (Z)-N-[[[5-[[2(R)-(3-kloro-4-metilsulfonyl-phenyl)-3-cyclopentyl-1-oxopropyl]amino]-2-pyridazinyl]carbonyl]oxy]etanamide (0.331 mmol) u toluenu (3.6 mL) obrađena je s 4 molekularna sita i zagrijana do 80°C gdje je miješana 48 h. Reakcija je zatim razdijeljena između etil-acetata (25 mL) i vode (50 mL). Organski sloj je ispran s 1N vodenom otopinom klorovodične kiseline (50 mL). Kombinirani organski slojevi su ponovo ekstrahirani s etil-acetatom (50 mL). Kombinirani organski slojevi isprani su sa zasićenom vodenom otopinom natrijeva klorida (50 mL), isušeni preko natrijeva sulfata, profiltrirani, i koncentrirani *in vacuo*. Biotage kromatografija (FLASH 40S, silikagel, 40% etilacetat/heksan) dala je nečisti 2(R)-(3-kloro-4-metansulfonyl-phenyl)-3-cyclopentyl-N-[5-(3-metil-[1,2,4]oksadiazol-5-il)-pirazin-2-il]-propionamid kao svijetložutu pjenu (22.5 mg, 13%). Nečisti produkt je ponovo pročišćen visokodjelotvornom tekućinskom kromatografijom reverznih faza (Waters symmetry packing, acetonitril/voda s 0.05% trifluorocetenom kiselinom, gradijent 2% do 45% acetonitrila). Frakcije koje su sadržavale produkt su koncentrirane *in vacuo* i liofilizirane kako bi se dobio 2(R)-(3-kloro-4-metansulfonyl-phenyl)-3-cyclopentyl-N-[5-(3-metil-[1,2,4]oksadiazol-5-il)-pirazin-2-il]-propionamid (12 mg, 7%) kao bijela liofilizirana krutina: tt 101-105°C (pjena u gel); (ES)<sup>+</sup>-HRMS m/e izrač. za C<sub>22</sub>H<sub>24</sub>ClN<sub>5</sub>O<sub>4</sub>S (M+H)<sup>+</sup> 490.1311, pronađeno 490.1315.

### 15 Primjer 36

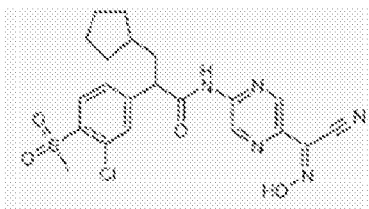
#### 2(R)-(3-Kloro-4-metansulfonyl-phenyl)-3-ciklopentil-N-(5-metilsulfanilmetil-pirazin-2-il)-propionamid



Otopina *tert*-butil estera (5-bromometil-pirazin-2-il)-karbaminske kiseline (pripravljenog prema WO 02/070494, 1.03 g, 3.575 mmol) u acetonu (11.6 mL) obrađena je s natrijevim tiometoksidom (0.33 g, 4.473 mmol). Reakcijska smjesa je miješana na 25°C 5 h 15 min. Reakcija je zatim koncentrirana *in vacuo*, i talog razdijeljen između etil-acetata (200 mL) i vode (200 mL). Vodeni sloj je ponovo ekstrahiran s etil-acetatom (100 mL). Kombinirani organski slojevi su isušeni preko magnezijeva sulfata, profiltrirani, i koncentrirani *in vacuo*. Biotage kromatografija (FLASH 40L, silikagel, 5% etil-acetat/metilen-klorid) dala je *tert*-butil ester (5-metilsulfanilmetil-pirazin-2-il)-karbaminske kiseline kao sirovu bijelu krutinu (0.45 g, 49%) koja je upotrijebljena bez daljnjeg pročišćavanja.

Otopina *tert*-butil estera (5-metilsulfanilmetil-pirazin-2-il)-karbaminske kiseline (0.45 g, 1.762 mmol) u metilen-kloridu (18 mL) obrađena je s trifluorocetenom kiselinom (1.4 mL, 18.172 mmol) i zatim miješana na 25°C 2 h 15 min. Reakcijska otopina zatim je obrađena s drugim alikvotom trifluorocetene kiseline (0.7 mL, 9.086 mmol) te je miješana na 25°C 5 h. Tada je reakcijska smjesa koncentrirana *in vacuo*. Biotage kromatografija (FLASH 40S, silikagel, 10% metanol/metilen-klorid s 0.1% amonijevim hidroksidom) dala je 5-metilsulfanilmetil-pirazin-2-ilamin (276.1 mg, kvant.) kao bijelu krutinu: tt 102.0-102.7°C; EI-HRMS m/e izrač. za C<sub>6</sub>H<sub>9</sub>N<sub>3</sub>S (M) 155.0517, pronađeno 155.0516.

Otopina 2(R)-(3-kloro-4-metansulfonyl-phenyl)-3-ciklopentil-propan kiseline (pripravljene kao u Primjeru 1, 581.7 mg, 1.758 mmol) u metilen-kloridu (8.6 mL) ohlađena je do 0°C. Reakcijska smjesa je zatim obrađena s oksalil-kloridom (310 µL, 3.554 mmol) i N,N-dimetilformamidom (2 kapi). Reakcijska smjesa je miješana na 0°C 45 min i zatim polagano zagrijana do 25°C preko 6 h. Otopina je zatim koncentrirana *in vacuo*. Rezultirajući žuti mulj otopljen je u metilen-kloridu (7 mL) i zatim ohlađen do 0°C. U tu otopinu dodana je otopina 5-metilsulfanilmetil-pirazin-2-ilamina (267.2 mg, 1.721 mmol) i piridina (174 µL, 2.151 mmol) u metilen-kloridu (8.6 mL), zatim je isplahnuta s metilen-kloridom (1.7 mL). pH reakcije bio je okvirno 3-4 te je dodan drugi alikvot piridina (50 µL, 0.618 mmol) kako bi se pH podesio na okvirno 5. Reakcijska smjesa je miješana na 0°C i polagano zagrijana do 25°C preko noći. Reakcija je zatim ugašena s vodom (10 mL), miješana na 25°C 10 min, i koncentrirana *in vacuo*. Reakcijski mulj razdijeljen je između etil-acetata (250 mL) i 1N vodene otopine klorovodične kiseline (250 mL). Organski sloj je ispran s 1N vodenom otopinom klorovodične kiseline (250 mL), zasićenom vodenom otopinom natrijeva hidrogenkarbonata (250 mL), vodom (250 mL), i zasićenom vodenom otopinom natrijeva klorida (250 mL), isušen preko magnezijeva sulfata, profiltriran, i koncentriran *in vacuo*. Biotage kromatografija (FLASH 40L, silikagel, 33% etil-acetat/heksan) dala je željeni kiralni 2(R)-(3-kloro-4-metansulfonyl-phenyl)-3-ciklopentil-N-(5-metilsulfanilmetil-pirazin-2-il)-propionamid (679.0 mg, 84%) kao bijelu pjenu: tt 75.0-76.7°C (pjena u gel); (ES)<sup>+</sup>-HRMS m/e izrač. za C<sub>21</sub>H<sub>26</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S<sub>2</sub> (M+H)<sup>+</sup> 468.1177, pronađeno 468.1180.

**Primjer 37****2-(3-Kloro-4-metansulfonil-fenil)-N-[5-(cijano-hidroksiimino-metil)-pirazin-2-il]-3-ciklopentil-propionamid**

5

Otopina *tert*-butil estera (5-bromometil-pirazin-2-il)-karbaminske kiseline (pripravljenog prema WO 02/070494, 1.00 g, 3.470 mmol) u N,N-dimetilformamidu (6.9 mL) obrađena je s natrijevim cijanidom (350.7 mg, 6.940 mmol). Reakcijska smjesa je miješana na 40°C 1 h. Reakcija je razrijeđena sa zasićenom vodenom otopinom natrijeva klorida (100 mL) i zatim ekstrahirana s etil-acetatom (100 mL). Organski sloj je isušen preko magnezijeva sulfata, profiltriran, i koncentriran *in vacuo*. Biotage kromatografija (FLASH 40L, silikagel, 30% etil-acetat/heksan) dala je *tert*-butil ester (5-cijanometil-pirazin-2-il)-karbaminske kiseline (807.6 mg, 99%) kao svijetložutu krutinu: tt 162-164°C; EI-HRMS m/e izrač. za C<sub>11</sub>H<sub>14</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub> (M) 234.1117, pronadeno 234.1120.

10

Otopina *tert*-butil estera (5-cijanometil-pirazin-2-il)-karbaminske kiseline (807.6 mg, 3.447 mol) u metilen-kloridu (4.3 mL) obrađena je s trifluorocetenom kiselinom (2.7 mL, 34.470 mmol). Reakcijska smjesa je miješana na 25°C 2 h i zatim koncentrirana *in vacuo*. Biotage kromatografija (FLASH 40S, silikagel, 10% metanol/metilen-klorid s 0.1% amonijevim hidroksidom) dala je nečisti (5-amino-pirazin-2-il)-acetonitril. Ponovno pročišćavanje Biotage kromatografijom (FLASH 40M, silikagel, 99/1 etil-acetat/metanol) dalo je čisti (5-amino-pirazin-2-il)-acetonitril (281.4 mg, 60.8%) kao narančastu krutinu: tt 132-134°C; EI-HRMS m/e izrač. za C<sub>6</sub>H<sub>6</sub>N<sub>4</sub> (M<sup>+</sup>) 134.0592, pronadeno 134.0593.

15

20

Otopina 2-(3-kloro-4-metansulfonil-fenil)-3-ciklopentil-propan kiseline (pripravljene kao u Primjeru 33, 663.1 mg, 2.004 mmol) u metilen-kloridu (10 mL) obrađena je s N,N-dimetilformamidom (2 kapi) i zatim ohlađena do 0°C. Reakcijska smjesa je zatim obrađena s oksalil-kloridom (357 μL, 4.0009 mmol). Reakcijska smjesa je miješana na 0°C i zatim je zagrijana do 25°C gdje je miješana 1.5 h. Tada je reakcijska smjesa koncentrirana *in vacuo*. Žuti mulj je otopljen u metilen-kloridu (10 mL) i zatim ohlađen do 0°C. U tu otopinu dodana je smjesa (5-amino-pirazin-2-il)-acetonitrila (268.9 mg, 2.004 mmol) i piridina (324 μL, 4.009 mmol) u metilen-kloridu (10 mL). Reakcijska smjesa je miješana na 0°C 30 min. i zatim je zagrijana do 25°C gdje je miješana 16 h. Reakcijska smjesa je zatim razrijeđena s metilen-kloridom (100 mL) i vodom (50 mL). Organski sloj je ispran sa 1N vodenom otopinom klorovodične kiseline (50 mL), zasićenom vodenom otopinom natrijeva hidrogenkarbonata (50 mL), zasićenom vodenom otopinom natrijeva klorida (50 mL), isušen preko magnezijeva sulfata, profiltriran i koncentriran *in vacuo*. Biotage kromatografija (FLASH 40L, silikagel, 10% etil-acetat/metilen-klorid) dala je 2-(3-kloro-4-metansulfonil-fenil)-N-(5-cijanometil-pirazin-2-il)-3-ciklopentil-propionamid (523.4 mg, 58%) kao bijelu pjenu: tt 79-82°C (pjena u gel); (ES)<sup>+</sup>-HRMS m/e izrač. za C<sub>21</sub>H<sub>23</sub>ClN<sub>4</sub>O<sub>3</sub>S (M+H)<sup>+</sup> 447.1252, pronadeno 447.1255.

25

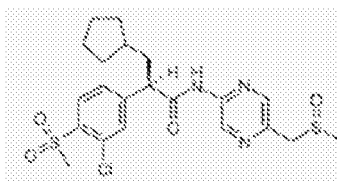
30

Otopina 2-(3-kloro-4-metansulfonil-fenil)-N-(5-cijanometil-pirazin-2-il)-3-ciklopentil-propionamida (300.0 mg, 0.671 mmol) u metanolu (671 μL) ohlađena je do 0°C i onda je obrađena s natrijevim hidroksidom (26.8 mg, 0.671 mmol) i zatim *tert*-butil nitrilom (92.3 mg, 0.805 mmol). Reakcija je miješana na 0°C tijekom 30 min i zatim zagrijana do 25°C gdje je miješana 16 h. Tada je reakcija zakiseljena do pH od oko 7 s 1N vodene otopine klorovodične kiseline i razrijeđena je s etil acetatom (100 mL). Organski sloj je ispran sa zasićenom vodenom otopinom natrijeva klorida (50 mL), isušen preko magnezijeva sulfata, profiltriran i koncentriran *in vacuo*. Biotage kromatografija (FLASH 40S, Silikagel, 50% etil acetat/heksani) dala je 2-(3-kloro-4-metansulfonil-fenil)-N-[5-(cijano-hidroksiimino-metil)-pirazin-2-il]-3-ciklopentil-propionamid kao žuto ulje. Taj materijal ponovno je pročišćen tekućom kromatografijom visoke djelotvornosti (Metachem diol kolona, 10 μm, 10-50% etil acetat/heksani) čime je dobiven 2-(3-kloro-4-metansulfonil-fenil)-N-[5-(cijano-hidroksiimino-metil)-pirazin-2-il]-3-ciklopentil-propionamid kao bijeli liofilizirani prah (35.5 mg, 11%); tt 130-133°C (pjena u gel); (ES)<sup>+</sup>-HRMS m/e izrač. za C<sub>21</sub>H<sub>22</sub>ClN<sub>5</sub>O<sub>4</sub>S (M+H)<sup>+</sup> 476.1154, pronadeno 476.1158.

35

40

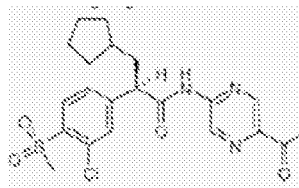
45

**Primjer 38****2(R)-(3-Kloro-4-metansulfonil-fenil)-3-ciklopentil-N-(5-metansulfinilmetil-pirazin-2-il)-propionamid**

Otopina 2(R)-(3-kloro-4-metansulfonil-fenil)-3-ciklopentil-*N*-(5-metilsulfanilmetil-pirazin-2-il)-propionamida (pripravljena kao u Primjeru 36, 514.3 mg, 1.099 mmol) u mravljjoj kiselini (11 mL) obrađena je s 30% vodenom otopinom vodikova peroksida (113  $\mu$ L, 1.106 mmol). Reakcija je miješana na 25°C 4 dana. Reakcija je zatim razdijeljena između etil acetata (250 mL) i vode (250 mL). Organski sloj je ispran sa zasićenom vodenom otopinom natrijeva bikarbonata (250 mL) i a zasićenom vodenom otopinom natrijeva klorida (150 mL), isušena preko magnezijeva sulfata, profiltrirana, i koncentrirana *in vacuo*. Biotage kromatografija (FLASH 40S, Silikagel, 5% metanol/metilen klorid) dala je 2(R)-(3-kloro-4-metansulfonil-fenil)-3-ciklopentil-*N*-(5-metansulfanilmetil-pirazin-2-il)-propionamid (269.9 mg, 51%) kao svijetložutu pjenu: tt 102-106° C (pjena u gel); (ES)<sup>+</sup>-HRMS m/e izrač. za C<sub>21</sub>H<sub>26</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>4</sub>S<sub>2</sub> (M+H)<sup>+</sup> 484.1126, pronađeno 484.1134.

### Primjer 39

#### **N-(5-Acetil-pirazin-2-il)-2(R)-(3-kloro-4-metansulfonil-fenil)-3-ciklopentil-propionamid**

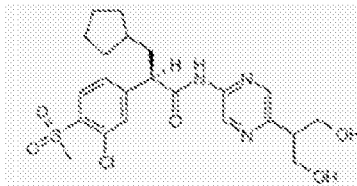


Suspenzija N-(5-acetil-pirazin-2-il)-2,2-dimetil-propionamida (pripravljena kao u Primjeru 28, 2.00 g, 9.038 mmol) u trimetil ortoformatu (13.5 mL) i metanolu (36 mL) obrađena je s monohidratom p-toluensulfonske kiseline (174.5 mg, 0.904 mmol). Rezultirajuća reakcijska smjesa zagrijavana je pod refluksum 2.5 h i zatim koncentrirana *in vacuo*. Talog je razrijeđen s etil acetatom (200 mL). Organski sloj je ispran sa zasićenom vodenom otopinom natrijeva bikarbonata (100 mL) i zasićenom vodenom otopinom natrijeva klorida (100 mL), isušena preko magnezijeva sulfata, profiltriran i koncentriran *in vacuo*. Biotage kromatografija (FLASH 40L, silikagel, 20% etil acetat/heksani) dala je N [5-(1,1-dimetoksi-etil)-pirazin-2-il]-2,2-dimetilpropionamid kao bijelu krutinu (1.74 g, 72%): tt 108-109° C; EI-HRMS m/e izrač. za C<sub>13</sub>H<sub>21</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>(M<sup>+</sup>) 267.1583, pronađeno 267.1486.

Otopina N [5-(1,1-dimetoksi-etil)-pirazin-2-il]-2,2-dimetilpropionamida (1.73 g, 6.470 mmol) u etanolu (13 mL) obrađena je s 2N vodene otopine natrijeva hidroksida (11 mL, 22 mmol). Reakcija je miješana na 25°C tijekom 63 h i zatim je zagrijavana na 65°C tijekom 1.5 h. Reakcijska smjesa zatim je razrijeđena s etil acetatom (200 mL) i isprana sa zasićenom vodenom otopinom natrijeva klorida (75 mL). Vodeni sloj je ekstrahiran natrag s etil acetatom (100 mL). Kombinirani organski slojevi isušeni su preko magnezijeva sulfata, profiltrirani i koncentrirani *in vacuo*. Biotage kromatografija (FLASH 40M, Silikagel, 4% metanol/metilen klorid) dala je nečisti 5-(1,1-dimetoksi-etil)-pirazin-2-ilamin kao žutu krutinu. Taj materijal ponovno je pročišćen putem Biotage kromatografije (FLASH 40L, Silikagel, 70% etil acetat/heksani) koja je dala još uvijek nečisti 5-(1,1-dimetoksi-etil)-pirazin-2-ilamin kao svijetložutu krutinu (880.4 mg, 74%) koja je upotrijebljena bez daljnjeg pročišćavanja i karakterizacije.

Otopina 2(R)-(3-kloro-4-metansulfonil-fenil)-3-ciklopentil-propan kiseline (pripravljena kao u Primjeru 1, 1.59 g, 4.805 mmol) u metilen kloridu (24 mL) i *N,N*-dimetilformamida (2 kapi) ohlađena je do 0° C. Reakcijska smjesa tada je obrađena s oksalil kloridom (855  $\mu$ L, 9.609 mmol). Reakcijska smjesa miješana je na 0°C 30 min i onda zagrijana na 25°C gdje je miješana 2 h. Otopina je zatim koncentrirana *in vacuo*. Žuti mulj otopljen je u metilen kloridu (24 mL) i zatim ohlađen do 0°C. Toj otopini dodana je otopina 5-(1,1-dimetoksi-etil)-pirazin-2-ilamina (880.4 mg, 4.805 mmol) i piridina (466  $\mu$ L, 5.766 mmol) u metilen kloridu (24 mL). Reakcijska smjesa miješana je na 0°C tijekom 1 h. Reakcija je zatim zaustavljena zasićenom vodenom otopinom natrijeva klorida (50 mL) i slojevi su separirani. Vodeni sloj je ekstrahiran natrag s metilen kloridom (50 mL). Kombinirani organski slojevi isprani su zasićenom vodenom otopinom natrijeva bikarbonata (75 mL), vodenom otopinom bakarnog (II) sulfata (2 x 50 mL) i zasićenom vodenom otopinom natrijeva klorida (75 mL), isušeni preko magnezijeva sulfata, profiltrirani i koncentrirani *in vacuo*. Biotage kromatografija (FLASH 40L, silikagel, 30% etil acetat/heksani) dala je 2(R)-(3-kloro-4-metansulfonil-fenil)-3-ciklopentil-*N*-[5-(1,1-dimetoksi-etil)-pirazin-2-il]-propionamid (1.25 g, 52%) kao bijelu pjenu: tt 85-88° C (pjena u gel); (ES)<sup>+</sup>-HRMS m/e izrač. za C<sub>23</sub>H<sub>30</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S (M+Na)<sup>+</sup> 518.1487, pronađeno 518.1488.

Otopina 2(R)-(3-kloro-4-metansulfonil-fenil)-3-ciklopentil-*N*-[5-(1,1-dimetoksi-etil)-pirazin-2-il]-propionamida (1.22 g, 2.459 mmol) u acetonu (28 mL) i vodi (3 mL) obrađena je s monohidratom p-toluensulfonske kiseline (142.5 mg, 0.738 mmol). Reakcijska smjesa zagrijavana je do 60° C tijekom 30 min i onda je razrijeđena je etil acetatom (100 mL). Organski sloj je ispran sa zasićenom vodenom otopinom natrijeva bikarbonata (100 mL), vodom (100 mL) i zasićenom vodenom otopinom natrijeva klorida (100 mL), isušena preko magnezijeva sulfata, profiltrirana i koncentrirana *in vacuo*. Biotage kromatografija (FLASH 40M, Silikagel, 25% etil acetat/heksani) dala je *N*-(5-acetil-pirazin-2-il)-2(R)-(3-kloro-4-metansulfonil-fenil)-3-ciklopentil-propionamid kao bijelu pjenu (1.07 g, 96%): tt 77-80°C (pjena u gel); (ES)<sup>+</sup>-HRMS m/e izrač. za C<sub>21</sub>H<sub>4</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>4</sub>S (M+H)<sup>+</sup> 450.1249, pronađeno 450.1253.

**Primjer 40****2(R)-(3-Kloro-4-metansulfonil-fenil)-3-ciklopentil-N-[5-(2-hidroksi-1-hidroksimetil-etil)-pirazin-2-il]-propionamid**

5

Otopina 2-bromo-5-nitropirazina (3.0 g, 14.7 mmol) u tetrahidrofuranu (24.5 mL) obrađena je s dietilmalonatom (3.35 mL, 22.0 mmol) i kalijevim karbonatom (5.08g, 36.7 mmol). Smjesa je onda miješana na 90-95° C preko noći. Tada je reakcija ohladena do 25° C i zatim izlivena na 1N vodene otopine klorovodične kiseline (60 mL). Ta otopina razrijeđena je sa zasićenom vodenom otopinom natrijeva klorida (50 mL) i onda je ekstrahirana s etil acetatom (3 x 75 mL). Kombinirani organski slojevi isušeni su preko natrijeva sulfata, profiltrirani i koncentrirani *in vacuo*. Biotage kromatografija (FLASH 40M, Silikagel 25% etil acetat/heksani) dala je dieteil ester 2-(5-nitro-pirazin-2-il)-malonske kiseline (3.28 g, 78%) kao blijedožuto ulje: EI-HRMS m/e izrač. za C<sub>11</sub>H<sub>13</sub>N<sub>3</sub>O<sub>6</sub> (M<sup>+</sup>) 283.0804, pronađeno 283.0801.

15

Otopina dieteil estera 2-(5-nitro-pirazin-2-il)-malonske kiseline (425 mg, 1.5 mmol) u etanolu (10 mL) na 25°C obrađena je s amonijevim formatom (510 mg, 8.1 mmol) i 10% paladijem na aktiviranom ugljiku (51 mg). Smjesa je zagrijavana do 95-100° C tijekom 4 h i onda je miješana na 25° C preko noći. Tada je katalizator uklonjen filtracijom kroz sloj dijatomejske zemlje (ispiranje etanolom). Filtrat je koncentriran *in vacuo*. Biotage kromatografija (FLASH 40M, silikagel, 50% etil-acetat/heksan) dala je dietil ester 2-(5-amino-pirazin-2-il)-malonske kiseline (131.5 mg, 37%) kao svijetlosmeđu krutinu: EI-HRMS m/e izrač. za C<sub>11</sub>H<sub>13</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub> (M<sup>+</sup>) 253.1063, pronađeno 253.1065.

20

Otopina 2(R)-(3-kloro-4-metansulfonil-fenil)-3-ciklopentil-propan kiseline (pripravljena kao u Primjeru 1, 170 mg, 0.51 mmol) u metilen-kloridu (10 mL) ohladena do 0°C obrađena je s 2.0 M otopinom oksalil-klorida u metilen-kloridu (385 μL, 0.77 mmol) i katalitičkom količinom N,N-dimetilformamida. Reakcijska smjesa je miješana na 0°C 30 min i na 25°C 2 h. Otopina je zatim koncentrirana *in vacuo*. Talog je otopljen u metilen-kloridu (10 mL), ohladen do 0°C, i zatim obrađen s otopinom dietil estera 2-(5-amino-pirazin-2-il)-malonske kiseline (130 mg, 0.51 mmol) i 2,6-lutidina (120 μL, 1.03 mmol) u tetrahidrofuranu (10 mL). Reakcijska smjesa je zatim miješana na 0°C 15 min i na 25°C 16 h. Reakcija je zatim koncentrirana *in vacuo*. Biotage kromatografija (FLASH 40M, silikagel, 50% etil acetat/heksani) dala je dietil ester 2(R)-{5-[2-(3-kloro-4-metansulfonil-fenil)-3-ciklopentil-propionilamino]-pirazin-2-il}-malonske kiseline (76.9 mg, 26%) kao blijedožuto ulje. Taj materijal je dalje pročišćen otapanjem u metilen-kloridu i ispiranjem s 1N vodenom otopinom klorovodične kiseline (25 mL). Organski sloj je zatim isušen preko magnezijeva sulfata, profiltriran, i koncentriran *in vacuo* kako bi se dobio dietil ester 2(R)-{5-[2-(3-kloro-4-metansulfonil-fenil)-3-ciklopentil-propionilamino]-pirazin-2-il}-malonske kiseline (51.3 mg, 18%) kao blijedožuto ulje: (ES)<sup>+</sup>-HRMS m/e izrač. za C<sub>26</sub>H<sub>32</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>7</sub>S (M+H)<sup>+</sup> 566.1722, pronađeno 566.1726.

30

35

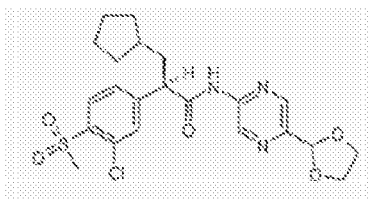
Otopina dietil estera 2(R)-{5-[2-(3-kloro-4-metansulfonil-fenil)-3-ciklopentil-propionilamino]-pirazin-2-il}-malonske kiseline (189 mg, 0.33 mmol) u tetrahidrofuranu (5.0 mL) ohladena do 0°C obrađena je s 2.0 M otopinom diizobutilaluminijeva hidrida u heksanu (1.84 mL, 1.84 mmol). Reakcijska smjesa je miješana na 0°C 1.25 h i zatim na 25°C 2 h. Tada je reakcija ponovo ohladena do 0°C i obrađena je s dodatnom količinom 2.0 M otopine diizobutilaluminijeva hidrida u heksanu (0.92 mL, 0.92 mmol). Reakcija je miješana na 0°C 15 min i zatim na 25°C 1 h. Tada je reakcijska smjesa izlivena na smjesu leda, vode, i etil-acetata. Vodeni sloj je ekstrahiran s etil-acetatom i dietil-eterom. Kombinirani organski slojevi isprani su s 1N vodenom otopinom limunske kiseline, hladnom zasićenom vodenom otopinom natrijeva hidrogenkarbonata, zasićenom vodenom otopinom natrijeva klorida, isušeni preko magnezijeva sulfata i natrijeva sulfata, obrađeni s drvenim ugljenom, profiltrirani, i koncentrirani *in vacuo*. Biotage kromatografija (FLASH 40M, silikagel, 90% etil-acetat/acetronitril) dala je 2(R)-(3-kloro-4-metansulfonil-fenil)-3-ciklopentil-N-[5-(2-hidroksi-1-hidroksimetil-etil)-pirazin-2-il]-propionamid (17.9 mg, 11%) kao blijedožutu pjenu: tt 110-120°C; (ES)<sup>+</sup>-HRMS m/e izrač. za C<sub>22</sub>H<sub>28</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub> (M+H)<sup>+</sup> 482.1511, pronađeno 482.1512.

45

50

## Primjer 41

## 2(R)-(3-Kloro-4-metansulfonil-fenil)-3-ciklopentil-N-(5-[1,3]dioksolan-2-il-pirazin-2-il)-propionamid



5

Otopina 5-metilpirazin-2-karboksilne kiseline (5.0 g, 36.2 mmol), N,N-dimetilformamid dimetil acetala (15 mL, 113 mmol) i N,N-dimetilformamida (15 mL) zagrijavana je uz miješanje u uljnoj kupelji na 90°C pod argonom 60 min. Temperatura uljne kupelji povišena je do 120°C te je zagrijavanje i miješanje nastavljeno dodatnih 120 min. Reakcijska smjesa je zatim ohlađena do 25°C i koncentrirana *in vacuo* na volumen od oko 10 mL. Uljni talog je razdijeljen između vode (50 mL) i etil-acetata (50 mL). Vodena faza je dalje ekstrahirana s etil-acetatom (2 x 50 mL), i svaki organski ekstrakt ispran s obrokom zasićene vodene otopine natrijeva klorida (25 mL). Kombinirani organski ekstrakti isušeni su preko natrijeva sulfata, profiltrirani, i koncentrirani *in vacuo* u tamno ulje. Talog je obrađen s otopinom dietil-etera/heksana (50 mL, 3: 2) kako bi se proizvela narančasta krutina. Krutina je skupljena filtracijom i isprana sa smjesom dietil-etera/heksana (25 mL, 1:1) kako bi se dobio metil ester 5-(2-dimetilamino-vinil)-pirazin-2-karboksilne kiseline (4.94 g, 66 %) kao jarkonarančasta krutina.

15

Otopina metil estera 5-(2-dimetilamino-vinil)-pirazin-2-karboksilne kiseline (415 mg, 2.0 mmol) u tetrahidrofuranu i vodi (10 mL, 1:1) obrađena je s natrijevim perjodatom u prahu (1.3 g, 6.07 mmol). Smjesa je miješana na 25°C 30 min, kada je tankoslojna kromatografija pokazala potpuno pretvaranje u produkt koji je manje polaran nego početni materijal. Reakcijska smjesa je koncentrirana *in vacuo* gotovo do suhog, i talog razdijeljen između etil-acetata (50 mL) i zasićene vodene otopine natrijeva hidrogenkarbonata (25 mL). Vodena faza je ekstrahirana s etil-acetatom (2 x 50 mL). Svaki od organskih ekstrakata ispran je sa zasićenom vodenom otopinom natrijeva klorida (25 mL). Kombinirani organski ekstrakti isušeni su preko natrijeva sulfata, profiltrirani, i koncentrirani *in vacuo* kako bi se dobio sirovi aldehid, metil ester 5-formil-pirazin-2-karboksilne kiseline (180 mg), kao narančasto ulje koje je upotrijebljeno bez daljnje karakterizacije ili pročišćavanja.

25

Smjesa metil estera 5-formil-pirazin-2-karboksilne kiseline (325 mg, 1.56 mmol), etilenglikola (100 µL, 1.79 mmol), i monohidrata *p*-toluensulfonske kiseline (30 mg, 0.157 mmol) u benzenu (10 mL) zagrijavana je na refluxu s Dean-Starkovim kondenzatorom 17 h. Smjesa je ohlađena i razrijeđena s benzenom (25 mL). Organski sloj je ispran sa zasićenom vodenom otopinom natrijeva hidrogenkarbonata (25 mL) i zasićenom vodenom otopinom natrijeva klorida (25 mL). Svaka vodena faza ponovo je ekstrahirana s malim obrokom benzena. Kombinirani organski slojevi isušeni su preko natrijeva sulfata, profiltrirani, i koncentrirani *in vacuo* kako bi se dobio metil ester 5-[1,3-dioksolan-2-il-pirazin-2-karboksilne kiseline kao narančasto-crveno ulje (250 mg).

30

Otopina metil estera 5-[1,3]dioksolan-2-il-pirazin-2-karboksilne kiseline (250 mg, 1.19 mmol) u tetrahidrofuranu (5 mL) obrađena je s kalijevim hidroksidom (150 mg, 2.27 mmol) zatim s metanolom (2 mL) i vodom (1 mL). Smjesa je miješana na 25°C 30 min, zatim koncentrirana *in vacuo* do suhog. Talog je koncentriran *in vacuo* do suhog iz 20 mL-skog obroka benzena kako bi se dobila kalijeva sol (~280 mg, 1.19 mmol) kao smeđu krutinu. Sol je suspendirana s N,N-dimetilformamidom (10 mL) i uz miješanje obrađena s difenilfosforil azidom (0.35 mL, 1.62 mmol). Smjesa je miješana na 25°C 18 h. Otopina je zatim koncentrirana *in vacuo* i talog razdijeljen između etil-acetata (50 mL) i vode (25 mL). Vodena faza je ekstrahirana s etil-acetatom (2 x 25 mL). Svaki organski ekstrakt je ispran s malim obrokom zasićene vodene otopine natrijeva klorida. Kombinirani organski ekstrakti su isušeni preko natrijeva sulfata, profiltrirani, i koncentrirani *in vacuo* kako bi se dobio kiselinski azid (~240 mg) kao narančasto ulje. Kiselinski azid obrađen je s benzil alkoholom (185 µL, 1.78 mmol), i smjesa zagrijavana uz miješanje na 85°C 30 min. Reakcijska smjesa je ohlađena i miješana s dietileterom (10 mL). Rezultirajuća krutina je profiltrirana kako bi se dobio karbamat (153 mg, 43 %) kao svijetlosmeđa krutina: tt 95-99°C. Filtrat je koncentriran *in vacuo* do suhog, i talog pročišćen flash kromatografijom (Merck silikagel 60, 230-400 mesh, elucija s različitim koncentracijama etil-acetat/heksan) kako bi se dobila dodatna količina karbamata (60 mg, 16 %).

40

45

Otopina karbamata (200 mg, 0.66 mmol) u metanolu (5 mL) obrađena je s 10% paladijem na aktiviranom ugljiku (40 mg). Reakcijska smjesa je zatim hidrogenirana u atmosferi vodika na 25°C i atmosferskom tlaku 60 min, kada je tankoslojna kromatografija (1/1 etil-acetat/heksan) pokazala potpuno pretvaranje u polarni produkt. Smjesa je profiltrirana kroz dijatomejsku zemlju, i filtrat koncentriran *in vacuo* kako bi se dobio željeni aminopirazinski derivat (110 mg, 100%) kao sivobijela krutina.

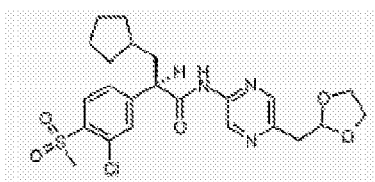
50

55

Otopina 2(R)-(3-kloro-4-metansulfonil-fenil)-3-ciklopentil-propan kiseline (pripravljena kao u Primjeru 1, 200 mg, 0.604 mmol) u metilen-kloridu (5 mL) i N,N-dimetilformamidu (2 kapi) ohlađena je do 5°C i zatim obrađena s oksalil-kloridom (105 µL, 1.2 mmol). Otopina je miješana na 5°C 5 min, kupelj za hlađenje uklonjena, i miješanje nastavljeno 10 min. Tada je reakcijska smjesa koncentrirana *in vacuo*, talog otopljen u benzenu (10 mL), i otapalo ponovo koncentrirano *in vacuo*. Rezultirajući kiselinski klorid otopljen je u metilen-kloridu (5 mL), ohlađen do 5°C, i zatim obrađen s otopinom 5-[1,3]dioksolan-2-il-pirazin-2-ilamina (105 µL, 0.628 mmol), piridina (100 µL, 1.23 mmol) u metilen-kloridu (5 mL). Nakon 5 min, kupelj za hlađenje je uklonjena, i miješanje nastavljeno 18 h. Reakcijska smjesa zatim je razrijeđena s metilen kloridom (50 mL), i otopina isprana sa zasićenom vodenom otopinom natrijeva hidrogenkarbonata (25 mL), 0.5 M vodenom otopinom klorovodične kiseline (25 mL), i zasićenom vodenom otopinom natrijeva klorida (25 mL). Svaka vodena faza ekstrahirana je s malim obrokom metilen-klorida. Kombinirani organski slojevi isušeni su preko natrijeva sulfata, profiltrirani, i koncentrirani *in vacuo* kako bi se dobilo žuto ulje. Flash kromatografija (Merck silikagel 60, 230-400 mesh, različite koncentracije etil-acetata/heksana) dala je 2(R)-(3-kloro-4-metansulfonil-fenil)-3-ciklopentil-N-(5-[1,3]dioksolan-2-il-pirazin-2-il)-propionamid (148 mg, 51%) kao bezbojnu pjenu: (ES)<sup>+</sup>-HRMS m/e izrač. za C<sub>22</sub>H<sub>26</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S (M+H)<sup>+</sup> 480.1355, pronađeno 480.1357.

#### Primjer 42

#### 2(R)-(3-Kloro-4-metansulfonil-fenil)-3-ciklopentil-N-(5-[1,3]dioksolan-2-ilmetil-pirazin-2-il)-propionamid



Otopina metil estera 5-(2-dimetilaminovinil)-pirazin-2-karboksilne kiseline (pripravljenog kao u Primjeru 41, 600 mg, 2.9 mmol) u benzenu (5 mL) obrađena je s otopinom 1M vodene otopine klorovodične kiseline (5 mL) i vodom (5 mL) i zatim snažno miješana na 50°C 60 min. Smjesa je ohlađena i zatim obrađena s natrijevim kloridom (2 g). Smjesa je ekstrahirana s benzenom (3 x 25 mL). Svaki ekstrakt je ispran sa zasićenom vodenom otopinom natrijeva klorida (2 x 20 mL). Kombinirani organski ekstrakti isušeni su preko natrijeva sulfata, profiltrirani, i koncentrirani *in vacuo* kako bi se dobio metil ester 5-(2-okso-etil)-pirazin-2-karboksilne kiseline (295 mg, 56%) kao žuti kristali.

Otopina metil estera 5-(2-okso-etil)-pirazin-2-karboksilne kiseline (295 mg, 1.42 mmol) i etilenglikola (100 µL, 1.79 mmol) u benzenu (10 mL) obrađena je s monohidratom *p*-toluensulfonske kiseline (27 mg, 0.142 mmol) te je smjesa zagrijavana na refluksu s Dean-Stark-ovim kondenzatorom 20 h. Smjesa je ohlađena, razrijeđena s benzenom (15 mL), i zatim isprana sa zasićenom vodenom otopinom natrijeva hidrogenkarbonata (10 mL) zatim sa zasićenom vodenom otopinom natrijeva klorida (10 mL). Svaka vodena faza je ekstrahirana s malim obrokom benzena. Kombinirani organski ekstrakti su isušeni preko natrijeva sulfata, profiltrirani, i koncentrirani *in vacuo* do suhog kako bi se dobio metil ester 5-[1,3]dioksolan-2-ilmetil-pirazin-2-karboksilne kiseline kao narančasto ulje (273 mg, 86%).

Otopina metil estera 5-[1,3]dioksolan-2-ilmetil-pirazin-2-karboksilne kiseline (273 mg, 1.22 mmol) u metanolu (1.5 mL) i tetrahidrofuranu (1.5 mL) obrađena je s kalijevim hidroksidom (150 mg, 2.3 mmol). Reakcijskoj smjesi kap po kap je dodana voda (0.2 mL) sve dok se kalijev hidroksid nije otopio. Nakon 90 min, tankoslojna kromatografija pokazala je da se početni materijal potpuno pretvorio u polarni produkt. Reakcija je koncentrirana *in vacuo*. Talog je suspendiran u toluenu (10 mL) i dalje koncentriran *in vacuo* do suhog kako bi se dobila kalijeva sol kao svijetlosmeda krutina (300 mg, 100%). Sol je upotrijebljena bez daljnjeg pročišćavanja ili karakterizacije. Ta sol (300 mg, 1.2 mmol) je kombinirana s difenilfosforilazidom (0.4 mL, 1.85 mmol) u N,N dimetilformamidu (10 mL), te je reakcijska smjesa miješana na 25°C 18 h. Otopina je koncentrirana *in vacuo*, i talog razdijeljen između etil-acetata (25 mL) i vode (25 mL). Vodena faza ponovo je ekstrahirana s etil-acetatom (25 mL), i svaki organski ekstrakt ispran s malim obrokom zasićene vodene otopine natrijeva klorida. Kombinirani organski slojevi su kombinirani, isušeni preko natrijeva sulfata, profiltrirani, i koncentrirani *in vacuo* kako bi se dobio kiselinski azid kao blijedožuto ulje (263 mg). To ulje obrađeno je s benzil alkoholom (160 µL, 1.55 mmol) i zagrijavani uz miješanje na 85°C 35 min. Talog je miješan s dietil-eterom (10 mL) i profiltriran kako bi se dobio karbamat kao sivobijela krutina (138 mg, 36 % donos). Filtrat je pročišćen flash kromatografijom na Merck silikagelu 60 (230-400 mesh, gradijent smjesa etil-acetata/heksana) kako bi se dobila dodatna količina benzil estera 5-[1,3]dioksolan-2-ilmetil-pirazin-2-il-karbaminske kiseline (21 mg, 5.5%).

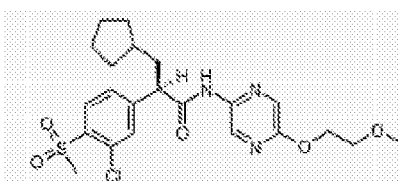
Otopina benzil estera 5-[1,3]dioksolan-2-ilmetil-pirazin-2-il-karbaminske kiseline (240 mg, 0.49 mmol) u metanolu (5 mL) obrađena je s 10% paladijem na aktiviranom ugljiku (40 mg). Reakcijska smjesa je zatim hidrogenirana u atmosferi vodika na 25°C i atmosferskom tlaku 60 min, kada je tankoslojna kromatografija (etil-acetat) pokazala potpuno pretvaranje u polarni produkt. Reakcija je profiltrirana kroz sloj dijatomejske zemlje, i filtrat koncentriran *in vacuo* kako bi se dobio 5-[1,3]dioksolan-2-ilmetil-pirazin-2-ilamin (140 mg, 100%) kao ulje koje je kristaliziralo.



Otopina 2(R)-(3-kloro-4-metansulfonil-fenil)-3-ciklopentil-propan kiseline (pripravljena kao u Primjeru 1, 160 mg, 0.48 mmol) u metilen-kloridu (5 mL) i N,N-dimetilformamida (2 kapi) ohladena je do 5°C i zatim obrađena s oksalil-kloridom (90 µL, 1.03 mmol). Nakon 5 min, kupelj za hlađenje je uklonjena, i miješanje nastavljeno 15 min. Smjesa je koncentrirana *in vacuo* do suhog, i talog dalje koncentriran *in vacuo* do suhog iz benzena (15 mL). Rezultirajući kiselinski klorid otopljen je u metilen-kloridu (10 mL), ohlađen do 5°C, i zatim obrađen s otopinom 5-[1,3]dioksolan-2-ilmetilpirazin-2-il-amina (0.49 mmol), piridina (100 µL, 1.23 mmol) u metilen-kloridu (5 mL). Smjesa je miješana na 5°C 30 min zatim na 25°C 18 h. Smjesa je razrijeđena s metilen-kloridom (25 mL) i isprana sa zasićenom vodenom otopinom natrijeva hidrogenkarbonata (20 mL), 0.5 M vodenom otopinom klorovodične kiseline (20 mL), i zasićenom vodenom otopinom natrijeva klorida (20 mL). Svako vodena faza ponovo je ekstrahirana s malim obrom etil-acetata. Kombinirani organski ekstrakti isušeni su preko natrijeva sulfata, profiltrirani, i koncentrirani *in vacuo*. Flash kromatografija (Merck silikagel 60 (230-400 mesh, gradijent elucija s etil-acetatom/heksanom) dala je 2(R)-(3-kloro-4-metansulfonil-fenil)-3-ciklopentil-N-(5-[1,3]dioksolan-2-ilmetil-pirazin-2-il)-propionamid (112 mg, 47%) kao bezbojnu pjenu: (ES)<sup>+</sup>-HRMS m/e izrač. za C<sub>23</sub>H<sub>28</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>5</sub>S (M+H)<sup>+</sup> 494.1511, pronađeno 494.1517.

#### 15 Primjer 43

#### 2(R)-(3-Kloro-4-metansulfonil-fenil)-3-ciklopentil-N-5-(2-metoksietoksi-pirazin-2-il)-propionamid



20 Otopina metil 5-kloropirazin-2-karboksilata (2.0 g, 11.63 mmol) u 2-metoksietanolu (20 mL) obrađena je s čvrstim kalijevim karbonatom (4.8 g, 34.8 mmol). Smjesa je zagrijavana na 95°C i miješana na toj temperaturi 4.5 h. Smjesa je otopljenja u vodi (20 mL) i ekstrahirana s dietil-eterom. Vodeni sloj je neutraliziran s 1N vodenom otopinom klorovodične kiseline i ekstrahiran s etil-acetatom. Organski sloj je ispran sa zasićenom vodenom otopinom natrijeva klorida, isušen preko natrijeva sulfata, profiltriran, i koncentriran *in vacuo* kako bi se dobila 5-metoksietoksi-pirazin-2-karboksilna kiselina kao blijedožuti čvrsti prah: (1.89 g, 82.2%).

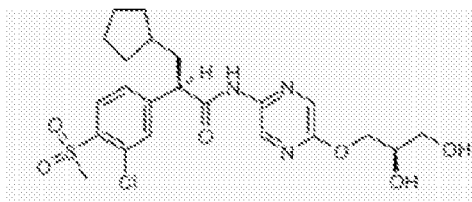
30 Smjesa 5-metoksietoksi-pirazin-2-karboksilne kiseline (1.0 g, 5.05 mmol) u *tert*-butil alkoholu (20 mL) obrađena je s difenilfosforilazidom (1.14 mL, 5.30 mmol) i tritilaminom (1.40 mL, 10.10 mmol). Smjesa je zagrijavana na refluksu 4 h. Otapala su koncentrirana *in vacuo*, i talog ekstrahiran s etil-acetatom i zasićenom vodenom otopinom natrijeva hidrogenkarbonata. Organski sloj je ispran sa zasićenom vodenom otopinom natrijeva klorida, isušen preko natrijeva sulfata, profiltriran, i koncentriran *in vacuo*. Biotage kromatografija (FLASH 40S, silikagel, 3/1 heksan/etil-acetat) dala je 2-*N-tert*-butiloksikarbonilamino-5-metoksietoksi-pirazin (259.4 mg, 19.1%) kao bijelu krutinu.

35 Otopina 2-*N-tert*-butiloksikarbonilamino-5-metoksietoksi-pirazina (254 mg, 0.944 mmol) u metilen-kloridu (3 mL) obrađena je s trifluorocetnom kiselinom (1 mL). Smjesa je miješana na 25°C 5 h. Smjesa je koncentrirana *in vacuo* do suhog i zatim isušena *in vacuo*. Crveni uljni talog je ekstrahiran s etil-acetatom i zasićenom vodenom otopinom natrijeva hidrogenkarbonata. Organski sloj je ispran sa zasićenom vodenom otopinom natrijeva klorida, isušen preko natrijeva sulfata, profiltriran, i koncentriran *in vacuo* kako bi se dobio 2-amino-5-metoksietoksi-pirazin (148 mg, 87.6%) kao uljni talog.

40 Otopina 2(R)-(3-kloro-4-metilsulfonil-fenil)-3-ciklopentil-propan kiseline (pripravljene kao u Primjeru 1, 288.9 mg, 0.8757 mmol) u metilen-kloridu (6 mL) obrađena je s oksalil-kloridom (153 µL, 1.7514 mmol) i N,N-dimetilformamidom (1 kap). Smjesa je miješana na 25°C 2 h, kada su otapala koncentrirana *in vacuo*, i talog isušen *in vacuo* preko noći. Talog je zatim otopljen u benzenu, i otapala koncentrirana *in vacuo*, i talog isušen *in vacuo*. Taj materijal je otopljen u metilen-kloridu (4 mL), ohlađen do 0°C, i zatim obrađen s otopinom 2-amino-5-metoksietoksi-pirazina (148 mg, 0.8757 mmol) i piridina (180 µL) u metilen-kloridu (5 mL). Ledena kupelj je uklonjena, i otopina miješana na 25°C preko noći. Otapala su zatim koncentrirana *in vacuo*. Flash kromatografija (1.5/1 heksan/etil-acetat) dala je 2(R)-(3-kloro-4-metansulfonil-fenil)-3-ciklopentil-N-5-(2-metoksietoksi-pirazin-2-il)-propionamid (363 mg, 86.2%) kao pahuljastu krutinu: (ES)<sup>+</sup>-HRMS m/e izrač. za C<sub>22</sub>H<sub>28</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>5</sub>S (M+H)<sup>+</sup> 482.1511, opaženo 482.1518.

50

## Primjer 44

**2(R)-(3-Kloro-4-metansulfonil-fenil)-3-ciklopentil-N-[5-2(R),3-dihidroksi-propoksi]-pirazin-2-il]-propionamid**

5

10

Smjesa metil 5-kloropirazin-2-karboxilata (1.7 g, 10 mmol) i alil alkohola (10 mL, 147 mmol) zagrijavana je uz miješanje do 95°C i zatim obrađena s kalijevim hidroksidom usitnjenim u prah (1.3 g, 23 mmol). Unutar 10 min, razvila se gusta pasta. Zagrijavanje se nastavilo 2 h. Reakcijska smjesa je koncentrirana *in vacuo* do suhog, i talog dalje koncentriran *in vacuo* do suhog iz toluena (2 x 50 mL). Kalijeva sol 5-aliloksi-pirazin-2-karboxilne kiseline (2.2 g) koja je izolirana upotrijebljena je bez daljnjeg pročišćavanja i karakterizacije.

15

20

Kalijeva sol 5-aliloksi-pirazin-2-karboxilne kiseline (2.2 g, 10 mmol) kombinirana je s difenilfosforilazidom (2.8 mL, 12.99 mmol) u N,N-dimetilformamidu (75 mL), i suspenzija miješana na 25°C 18 h. Reakcijska smjesa, koja se miješanjem razbistrila, koncentrirana je *in vacuo*, i talog razrijeđen s etil-acetatom (50 mL) i vodom (35 mL). Vodena faza je ponovo ekstrahirana s etil-acetatom (2 x 50 mL). Kombinirani organski ekstrakti isušeni su preko natrijeva sulfata, profiltrirani, i koncentrirani *in vacuo*. Talog je suspendiran u *tert*-butil alkoholu (25 mL), i smjesa zagrijavana na refluksu sve dok nije opažen nikakav plin. Otapala su zatim koncentrirana *in vacuo*. Flash kromatografija (Merck silikagel 60, 230-400 mesh, eluirajući sa smjesom etil-acetata/heksana) dala je *tert*-butil ester 5-aliloksi-pirazin-2-il-karbaminske kiseline (480 mg, 19%).

25

30

Otopina *tert*-butil estera 5-aliloksi-pirazin-2-il-karbaminske kiseline (400 mg, 1.59 mmol) u metilen-kloridu (2 mL) obrađena je s 25% otopinom trifluoroctene kiseline u metilen-kloridu (5 mL). Smjesa je miješana na 25°C 90 min, ulivena uz miješanje u zasićenu vodenu otopinu natrijeva hidrogenkarbonata (50 mL) te je zatim dodan natrijev klorid (3 g). Rezultirajuća smjesa je ekstrahirana s metilen kloridom (3 x 25 mL), i svaki od organskih ekstrakata ispran s malim obrokom zasićene vodene otopine natrijeva klorida. Kombinirani organski ekstrakti isušeni su preko natrijeva karbonata, profiltrirani, i koncentrirani *in vacuo* kako bi se dobio 5-aliloksi-pirazin-2-ilamin (240 mg, 100%) kao blijedožuti kristali.

35

40

Otopina 2(R)-(3-kloro-4-metansulfonil-fenil)-3-ciklopentil-propan kiseline (pripravljena kao u Primjeru 1, 510 mg, 1.54 mmol) u metilen-kloridu (15 mL) i N,N-dimetilformamida (2 kapi) ohlađena je do 5°C i zatim obrađena s oksalil-kloridom (0.27 mL, 3.09 mmol). Nakon 5 min miješanja, kupelj za hlađenje je uklonjena, i miješanje nastavljeno na 25°C 10 min. Otapala su koncentrirana *in vacuo*, i talog otopljen u benzenu (25 mL), i otapalo ponovo koncentrirano *in vacuo*. Rezultirajući kiselinški klorid otopljen je u metilen- kloridu (10 mL), ohlađen do 5°C i zatim obrađen s otopinom 5-aliloksi-pirazin-2-ilamina (238 mg, 1.57 mmol) i piridina (0.32mL, 3.96 mmol) u metilen-kloridu (15 mL). Smjesa je dalje miješana na 25°C 16 h. Reakcijska smjesa je zatim razrijeđena s metilen-kloridom (25 mL) i isprana sa zasićenom vodenom otopinom natrijeva hidrogenkarbonata (25 mL), 0.5 M vodenom otopinom klorovodične kiseline (25 mL), i zasićenom vodenom otopinom natrijeva klorida (25 mL). Svaki vodeni sloj je ponovo ekstrahiran s drugim obrokom metilen-klorida (25 mL). Kombinirane organske faze isušene su preko natrijeva sulfata, profiltrirane, i koncentrirane *in vacuo*. Flash kromatografija (Merck silikagel 60, 230-400 mesh, eluirano s povećavajućim koncentracijama etil-acetata/heksana) dala je N-(5-aliloksi-pirazin-2-il)-2(R)-(3-kloro-4-metansulfonil-fenil)-3-ciklopentil-propionamid kao bijelu pjenu (574 mg, 80%).

45

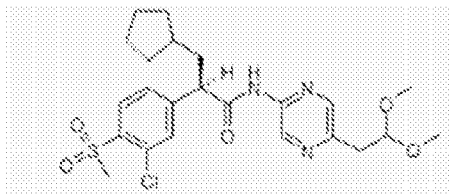
50

55

Smjesa kalijeva fericianida (430 mg, 1.3 mmol), kalijeva karbonata (180 mg, 1.3 mmol), i (DHQ)<sub>2</sub>PHAL (8 mg, 0.010 mmol) obrađena je s otopinom vode/*tert*-butil alkohola (10 mL, 1:1), te je reakcijska smjesa miješana na 25°C 5 min. Reakcijska smjesa ohlađena je do 0°C i zatim obrađena s 0.2M otopinom osmijeva tetroksida u toluenu (20 µL, 0.004 mmol) zatim sa smjesom N-(5-aliloksi-pirazin-2-il)-2(R)-(3-kloro-4-metansulfonil-fenil)-3-ciklopentil-propionamida (210 mg, 0.452 mmol) u vodi/*tert*-butil alkoholu (3 mL, 1:1). Heterogena smjesa miješana je 5 min, kupelj za hlađenje uklonjena, i miješanje nastavljeno 2 h. Smjesa je zatim uz miješanje obrađena s etil-acetatom (20 mL) i natrijevim metabisulfatom (150 mg, 0.79 mmol) te je miješanje nastavljeno 30 min. Boja reakcijske smjese promijenjena je od žute do bezbojne te se razvila definirana vodena faza. Faze su odvojene, i vodena razrijeđena s vodom (25 mL) i ekstrahirana s etil-acetatom (3 x 50 mL). Ekstrakti su isprani sa zasićenom vodenom otopinom natrijeva klorida (20 mL). Kombinirane organske faze isušene su preko natrijeva sulfata, profiltrirane, i koncentrirane *in vacuo*. Flash kromatografija (Merck silikagel 60, 230-400 mesh, eluirano s povećavajućim koncentracijama etil-acetata/heksana) dala je 2(R)-(3-kloro-4-metansulfonil-fenil)-3-ciklopentil-N-[5-2(R),3-dihidroksi-propoksi]-pirazin-2-il]-propionamid (110 mg, 49%) kao bijelu pjenu: (ES)<sup>+</sup>-HRMS m/e izrač. za C<sub>22</sub>H<sub>28</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>6</sub>S (M+H)<sup>+</sup> 498.1460, pronađeno 498.1462. Također je dobiven blago manje čist materijal (75 mg, 33%).

## Primjer 45

## 2(R)-(3-Kloro-4-metansulfonil-fenil)-3-ciklopentil-N-[5-(2,2-dimetoksi-etil)-pirazin-2-il]-propionamid



5

Smjesa metil estera 5-(2-okso-etil)-pirazin-2-karboksilne kiseline (pripravljena kao u Primjeru 42, 330 mg, 1.83 mmol), monohidrata *p*-toluensulfonske kiseline (35 mg, 0.184 mmol), trimetilortoformata (3 mL, 137 mmol) i metanola (10 mL) zagrijavana je na refluksu 90 min. Smjesa je koncentrirana *in vacuo* do suhog, i talog dalje koncentriran *in vacuo* do suhog iz toluena (10 mL). Rezultirajući talog tresao se s metilen kloridom (25 mL) i zasićenom vodenom otopinom natrijeva hidrogenkarbonata (10 mL). Vodena faza je ponovo ekstrahirana s metilen kloridom (10 mL). Svaki ekstrakt je ispran sa zasićenom vodenom otopinom natrijeva klorida (5 mL). Kombinirani organski slojevi isušeni su preko natrijeva sulfata, profiltrirani, koncentrirani *in vacuo* kako bi se dobio metil ester 5-(2,2-dimetoksi-etil)-pirazin-2-karboksilne kiseline (325 mg, 78 %) kao žuto ulje.

15

Smjesa metil estera 5-(2,2-dimetoksi-etil)-pirazin-2-karboksilne kiseline (320 mg, 1.4 mmol) u smjesi metanola/tetrahidrofurana/vode (5 mL, 3:3:1) obrađena je s klaijevim hidroksidom (160 mg, 2.4 mmol). Nakon 60 min, otapala su koncentrirana *in vacuo*, i talog dalje koncentriran do suhog iz toluena (2 x 20 mL) kako bi se dobila sol (380 mg) kao smečkasta krutina koja je upotrijebljena bez daljnjeg pročišćavanja ili karakterizacije.

20

Suspenzija *N,N*-dimetilformamida (10 mL), difenilfosforilazida (0.45 mL, 2.08 mmol), i kalijeve soli 5-(2,2-dimetoksi-etil)-pirazin-2-karboksilne kiseline (380 mg, 1.4 mmol) miješana je na 25°C 18 h. Reakcijska smjesa je koncentrirana *in vacuo* do suhog, i talog razdijeljen s etil-acetatom (50 mL) i vodom (25 mL). Organski sloj je ispran s vodom (25 mL), i svaka vodena faza ponovo ekstrahirana s drugim obrokom etil-acetata (25 mL). Kombinirani organski ekstrakti isušeni su preko natrijeva sulfata, profiltrirani, i koncentrirani *in vacuo* kako bi se dobio acil-azid kao narančasto ulje (209 mg). Kiselinski azid obrađena je s benzil alkoholom (160 µL, 1.54 mmol) i zagrijavan na 90°C 45 min. Reakcijska smjesa ostavljena je na vakum pumpi (25°C, 1mm Hg) 17 h. Flash kromatografija (Merck silikagel 60, 230-400 mesh, elucija s gradijentnim smjesama etil-acetata/heksana) dala je benzil ester 5-(2,2-dimetoksi-etil)-pirazin-2-il-karbaminske kiseline (132 mg, 42%) kao bijelu krutinu.

25

Otopina benzil estera 5-(2,2-dimetoksi-etil)-pirazin-2-il-karbaminske kiseline (130 mg, 0.4096 mmol) u metanolu (5 mL) obrađena je s 10% paladijem na aktiviranom ugljiku (30 mg). Reakcijska smjesa zatim je hidrogenirana u atmosferi vodika na 25°C i atmosferskom tlaku 60 min, smjesa je profiltrirana kroz dijatomejsku zemlju, i filtrat koncentriran *in vacuo* kako bi se dobio 5-(2,2-dimetoksi-etil)-pirazin-2-ilamin (75 mg, 100 %) kao blijedožuto ulje.

30

Otopina 2(R)-(3-kloro-4-metansulfonil-fenil)-propan kiseline (pripravljene kao u Primjeru 1, 136 mg, 0.41 mmol) u metilen-kloridu (5 mL) i *N,N*-dimetilformamida (2 kapi) ohlađena je do 5°C i zatim obrađena s oksalil-kloridom (75 µL, 0.86 mmol). Smjesa je miješana na 5°C 5 min, kupelj za hlađenje je uklonjena, i smjesa miješana dodatnih 10 min. Otapalo je koncentrirano *in vacuo*. Talog je otopljen u benzenu (10 mL), i otapalo ponovo koncentrirano *in vacuo*. Rezultirajući kiselinski klorid otopljen je u metilen-kloridu (5 mL), ohlađen do 0°C, i zatim obrađen s otopinom 5-(2,2-dimetoksi-etil)-pirazin-2-ilamina (75 mg, 0.41 mmol) i piridina (85 µL, 1.05 mmol) u metilen-kloridu (5 mL). Reakcijska smjesa je miješana na 0°C 5 min, kupelj za hlađenje uklonjena, i miješanje nastavljeno 18 h. Smjesa je razrijeđena s metilen-kloridom (25 mL), i otopina redom isprana sa zasićenom vodenom otopinom natrijeva hidrogenkarbonata (25 mL), 0.5 M vodenom otopinom klorovodične kiseline, i zasićenom vodenom otopinom natrijeva klorida (25 mL). Svaka vodena faza ponovo je ekstrahirana s još jednim malim obrokom metilen-klorida. Kombinirani organski slojevi isušeni su preko natrijeva sulfata, profiltrirani, i koncentrirani *in vacuo*. Flash kromatografija (Merck silikagel 60, 230-400 mesh, eluirano s 1/3 do 1/1 etilacetatom/heksanom) dala je 2(R)-(3-kloro-4-metansulfonil-fenil)-3-ciklopentil-N-[5-(2,2-dimetoksi-etil)-pirazin-2-il]-propionamid (120 mg, 59%): (ES)<sup>+</sup>-HRMS *m/e* izrač. za C<sub>23</sub>H<sub>30</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S (M+H)<sup>+</sup> 496.1668, pronađeno 496.1672.

35

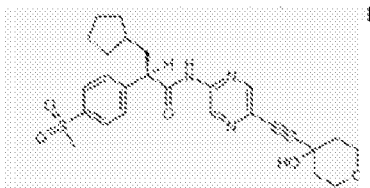
40

45

50

## Primjer 46

## 3-Ciklopentil-N-5-[(4-hidroksi-tetrahidropiran-4-il-etinil) pirazin-2-il]-2(R)-(4-metansulfonil-fenil)-propionamid



5

Otopina tetrahidropiranonona (1.25 g, 12.5 mmol) u tetrahidrofuranu (10 mL) oniadena je do 0°C i zatim obrađena s 0.5 M otopinom etilen magnezijeva bromida u tetrahidrofuranu (40 mL, 20 mmol). Smjesa je miješana na 0°C 2 h i na 25°C 4 h. Rezultirajuća smjesa ohlađena je do 0°C i zatim rarijeđena s metanolom (10 ml). Otapala su koncentrirana *in vacuo*, i talog ekstrahiran sa zasićenom vodenom otopinom amonijeva klorida i etil-acetatom. Organski sloj je ispran sa zasićenom vodenom otopinom natrijeva klorida, isušen preko natrijeva sulfata, profiltriran, i koncentrirana *in vacuo*. Talog je isušen *in vacuo* kako bi se dobila krutina 4-etinil-tetrahidro-piran-4-ol (1.2 g, 95.2%).

10

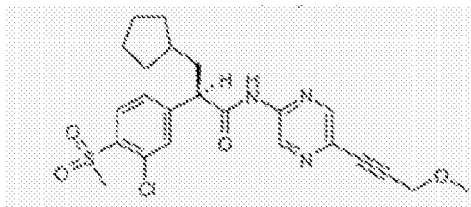
Suspencija 2(R)-(4-metansulfonil-fenil)-3-ciklopentil-5-bromo-pirazin-2-il-propionamida (pripravljena kao u Primjeru 3,452 mg, 1.0 mmol) u toluenu (8 mL) obrađena je s N,N-diizopropiletilaminom (2 mL), 4-etinil-tetrahidro-piran-4-olom (252 mg, 2.0 mmol), diklorobis(trifenilfosfin)paladijem (II) (40 mg), i bakar(I)jodidom (20 mg). Smjesa je miješana na 25°C preko noći te je dobiven uljasti crni talog. Bistra otopina na vrhu je dekantirana, i uljasti talog najprije isplahnut s toluenom (8 ml) i zatim isplahnut s heksanom/etil-acetatom (2 x 8 mL, 4:1). Talog je otopljen u metilen-kloridu i ekstrahiran s metilen kloridom i 0.2N vodenom otopinom klorovodične kiseline. Organski sloj je ispran sa zasićenom vodenom otopinom natrijeva klorida, isušen preko natrijeva sulfata, profiltriran, i koncentriran *in vacuo*. Flash kromatografija (etil-acetat) dala je 3-ciklopentil-N-5-[(4-hidroksi-tetrahidropiran-4-il-etinil)pirazin-2-il]-2(R)-(4-metansulfonil-fenil)-propionamid (390 mg, 78.5%) kao pahuljastu krutinu: (ES)<sup>+</sup>-HRMS m/e izrač. za C<sub>26</sub>H<sub>31</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>S (M+H)<sup>+</sup> 498.2057, pronađeno 498.2063.

15

20

## Primjer 47

## 2(R)-(3-Kloro-4-metansulfonil-fenil)-3-ciklopentil-N-[5-(3-metoksi-prop-1-inil)-pirazin-2-il]-propionamid



30

35

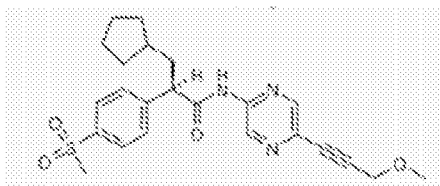
Miješana otopina trifenilfosfina (8.57g, 32.6 mmol) u bezvodnom metilen kloridu (110 mL) pod dušikom na 0°C obrađena je s N-bromosukcinimidom (5.80 g, 32.6 mmol). Nakon 15 min, 2(R)-(3-kloro-4-metansulfonil-fenil)-3-ciklopentil-propan kiselina (9.00 g, 27.2 mmol) dodana je reakciji. Smjesa je ostavljena da se zagrije do 25° C. Nakon miješanja na 25° C tijekom 10 min, reakcija je obrađena s 2-amino-5-bromopirazinom (7.92 g, 45.6 mmol) i zatim piridinom (8.79 mL, 108.8 mmol). Smjesa je ostavljena da se miješa 25°C tijekom 1.5 h. Tada je reakcija razrijeđena s metilen kloridom i onda je isprana s 1N vodene otopine klorovodične kiseline (200 mL) i zatim 10% vodenom otopinom kalijeva karbonata (100 mL). Organski sloj je isušen preko natrijeva sulfata, profiltriran, i koncentriran *in vacuo*. Flash kromatografija (Merck Silica gel 60, 70-230 mesha, 30% etilacetat/heksani) dala je N-(5-bromo-pirazin-2-il)-2(R)-(3-kloro-4-metansulfonil-fenil)-3-ciklopentil-propionamid (10.02 g, 76%) kao bijelu pjenu: tt 77-82° C (pjena u gel); (ES)<sup>+</sup>-HRMS m/e izrač. za C<sub>19</sub>H<sub>21</sub>BrClN<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S (M+H)<sup>+</sup> 486.0249, pronađeno 486.0255.

40

45

Suspencija N-(5-bromo-pirazin-2-il)-2(R)-(3-kloro-4-metansulfonil-fenil)-3-ciklopentil-propionamida (486 mg, 1.0 mmol) u toluenu (8 mL) obrađena je s N,N-diizopropiletilaminom (2 mL), 3-metoksipropinom (350 mg, 10.0 mmol), diklorobis(trifenilfosfin)paladij(II)paladijem (40 mg), i bakarnim (I) jodidom (20 mg). Smjesa je miješana na 25° C preko noći, i dobiven je uljasti crni talog. Bistra otopina na vrhu je dekantirana, i uljasti talog ispran je s toluenom (5 mL). Talog je otopljen u metilen kloridu i ekstrahiran s metilen kloridom i 0.2N vodene otopine klorovodične kiseline. Organski sloj je ispran sa zasićenom vodenom otopinom natrijeva klorida, isušen preko natrijeva sulfata, profiltriran, i koncentriran *in vacuo*. Flash kromatografija (1/3 do 1/2 etil acetat/heksan) dala je 2(R)-(3-kloro-4-metansulfonil-fenil)-3-ciklopentil-N-[5-(3-metoksi-prop-1-inil)-pirazin-2-il]-propionamid (330 mg, 69.5%) kao pahuljastu krutinu: (ES)<sup>+</sup>-HRMS m/e izrač. za C<sub>23</sub>H<sub>26</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S (M+H)<sup>+</sup> 476.1406, pronađeno 476.1405.

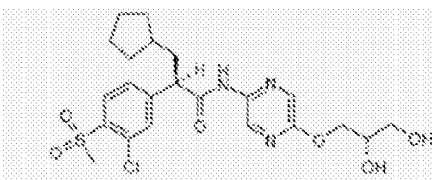
50

**Primjer 48****3-Cikloptil-2(R)-(4-metansulfonil-fenil)-N-[5-(3-metoksiprop-1-inil)-pirazin-2-il]-propionamid**

5

Suspencija 2(R)-(4-metansulfonil-fenil)-3-cikloptil-5-bromo-pirazin-2-il-propionamida (pripravljenog prema Primjeru 3, 452 mg, 1.0 mmol) u toluenu (8 mL) obradena je s *N,N*-diizopropiletilaminom (2 mL), 3-metoksipropinom (700 mg, 10.0 mmol), diklorobis(trifenilfosfin)paladij(II)paladijem (40 mg), i bakar(I)jodidom (20 mg). Smjesa je miješana na 25°C preko noći te je dobiven uljasti crni talog. Bistra otopina na vrhu je dekantirana, i uljasti talog najprije isplahnut s toluenom (8 mL) i zatim s heksanom/etil-acetatom (2 x 8 ml, 8:1). Talog je otopljen u metilen-kloridu i ekstrahiran s metilen kloridom i 0.2 N vodenom otopinom klorovodične kiseline. Organski sloj je ispran sa zasićenom vodenom otopinom natrijeva klorida, isušen preko natrijeva sulfata, profiltriran, i koncentriran *in vacuo*. Flash kromatografija (1/2 etilacetat/heksan) dala je 3-cikloptil-2(R)-(4-metansulfonil-fenil)-N-[5-(3-metoksiprop-1-inil)-pirazin-2-il]-propionamid (217 mg, 49.2%) kao pahuljičavu krutinu: (ES)<sup>+</sup>-HRMS *m/e* izrač. za C<sub>23</sub>H<sub>27</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>S (M+H)<sup>+</sup> 442.1795, pronađeno 442.1800.

15

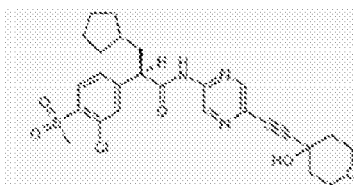
**Primjer 49****2(R)(3-Kloro-4-metansulfonil-fenil)-3-cikloptil-N-[5-(2(S), 3-dihidroksi-propoksi)-pirazin-2-il]-propionamid**

20

Smjesa kalijeva fericijanida (430 mg, 1.3 mmol), kalijeva karbonata (180 mg, 1.3 mmol), i (DHQD)<sub>2</sub>PHIAL (8 mg, 0.010 mmol) obradena je s otopinom vode/tert-butil alkohola (10 mL, 1:1), i reakcijska smjesa miješana na 25°C 5 min. Reakcijska smjesa ohladena je do 0°C i zatim obradena s 0.2 M otopinom osmijeva tetroksida u toluenu (20 µL, 0.004 mmol) zatim sa smjesom N-(5-aliloksi-pirazin-2-il)-2(R)-(3-kloro-4-metansulfonil-fenil)-3-cikloptil-propionamida (pripravljenog kao u Primjeru 44, 210 mg, 0.452 mmol) u vodi/tert-butil alkoholu (3 mL, 1:1). Heterogena smjesa je miješana 5 min, kupelj za hlađenje uklonjena, i miješanje nastavljeno 2 h. Smjesa je onda uz miješanje obradena s etil acetatom (20 mL) i natrijevim metabisulfitom (150 mg, 0.79 mmol), i miješanje je nastavljeno tijekom 30 min. Boja reakcijske smjese promijenila se od žute do bezbojne, i razvila se definirana vodena faza. Faze su separirane, i vodena je razrijeđena je s vodom (25 mL) i ekstrahirana s etil acetatom (3 x 50 mL). Ekstrakti su isprani zasićenom vodenom otopinom natrijeva klorida (20 mL). Kombinirane organske faze su isušene preko natrijeva sulfata, profiltrirane i koncentrirane *in vacuo*. Flash kromatografija (Merck silikagel 60, 230-400 mesh, elucija s povećavajućim koncentracijama etil acetata/heksana) dala je nečisti 2(R)-(3-kloro-4-metansulfonil-fenil)-3-cikloptil-N-[5-(2(S), 3-dihidroksi-propoksi)-pirazin-2-il]-propionamid (80 mg) kao bijelu pjenu. Ponovno pročišćavanje pod jednakim uvjetima dalo je čisti 2(R)-(3-kloro-4-metansulfonil-fenil)-3-cikloptil-N-[5-(2(S), 3-dihidroksi-propoksi)-pirazin-2-il]-propionamid (40 mg, 18.6%) kao bezbojnu pjenu: (ES)<sup>+</sup>-HRMS *m/e* izrač. za C<sub>22</sub>H<sub>28</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>6</sub>S (M+H)<sup>+</sup> 498.1460, pronađeno 498.1468.

30

35

**Primjer 50****2(R)-(3-Kloro-4-metansulfonil-fenil)-3-cikloptil-N-[5-(4-hidroksi-tetrahidropiran-4-il-etinil)-pirazin-2-il]-propionamid**

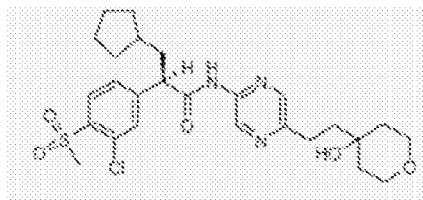
40

Suspencija N-(5-bromo-pirazin-2-il)-2(R)-(3-kloro-4-metansulfonil-fenil)-3-cikloptil-propionamida (pripravljenog kao u Primjeru 47, 486 mg, 1.0 mmol) u toluenu (8 mL) obradena je s *N,N*-diizopropiletilaminom (2 mL), 4-etinil-tetrahidropiran-4-olom (pripravljenim kao u Primjeru 46, 252 mg, 2.0 mmol), bakar(I)jodida (20 mg), i diklorobis(trifenilfosfin)paladij (II) paladija (40 mg). Smjesa je miješana na 25°C preko noći, i dobiven je crni uljasti

talog. Bistra otopina na vrhu je dekantirana, i uljasti talog isplahnut je prvo s toluenom (5 mL) i onda s heksanima (5 mL). Talog je otopljen u metilen kloridu i ekstrahiran s metilen kloridom i 0.2N vodenom otopinom klorovodične kiseline. Organski sloj je ispran sa zasićenom vodenom otopinom natrijeva klorida, isušen preko natrijeva sulfata, profiltriran i koncentriran *in vacuo*. Flash kromatografija (2/1 etil acetat/heksani) dala je 2(R)-(3-kloro-4-metansulfonil-fenil)-3-ciklopentil-N-[5-(4-hidroksi-tetrahidropiran-4-il-etinil)-pirazin-2-il]-propionamid (474 mg, 89.3%) kao pahuljičastu krutinu: (ES)<sup>+</sup>-HRMS m/e izrač. za C<sub>23</sub>H<sub>30</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>4</sub>S (M+H)<sup>+</sup> 532.1668, pronađeno 532.1675.

#### Primjer 51

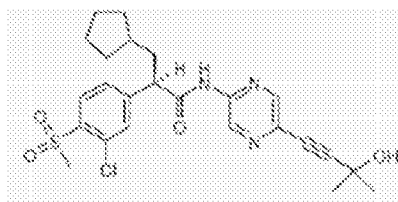
#### 2(R)-(3-Kloro-4-metansulfonil-fenil)-3-ciklopentil-N-[5-(4-hidroksi-tetrahidropiran-4-il-etil)-pirazin-2-il]-propionamid



Otopina 2(R)-(3-kloro-4-metansulfonil-fenil)-3-ciklopentil-N-[5-(4-hidroksi-tetrahidropiran-4-il-etinil)-pirazin-2-il]-propionamida (pripravljenog kao u Primjeru 50, 200 mg, 0.376 mmol) u metanolu (30 mL) obrađena je s 10% paladijem na aktiviranom ugljiku (39 mg). Reakcijska smjesa je zatim stavljena na Parrovu tresilicu u atmosferi vodika na 50 psi 4 h. Smjesa je profiltrirana, i otapala koncentrirana *in vacuo*. Flash kromatografija (etil-acetat) dala je 2(R)-(3-kloro-4-metansulfonil-fenil)-3-ciklopentil-N-[5-(4-hidroksi-tetrahidropiran-4-il-etil)-pirazin-2-il]-propionamid (169 mg, 84%) kao pahuljičastu krutinu: (ES)<sup>+</sup>-HRMS m/e izrač. za C<sub>26</sub>H<sub>34</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>5</sub>S (M+H)<sup>+</sup> 536.1981, pronađeno 536.1988.

#### Primjer 52

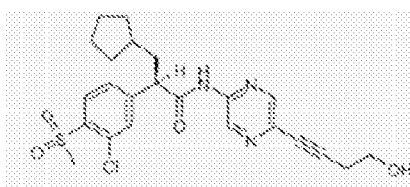
#### 2(R)-(3-Kloro-4-metansulfonil-fenil)-3-ciklopentil-N-[5-(3-hidroksi-3-metil-but-1-inil)-pirazin-2-il]-propionamid



Suspencija N-(5-bromo-pirazin-2-il)-2(R)-(3-kloro-4-metansulfonil-fenil)-3-ciklopentil-propionamida (pripravljenog kao u Primjeru 47, 486 mg, 1.0 mmol) u toluenu (8 mL) obrađena je s *N,N*-diizopropiletilaminom (2 mL), 3-hidroksi-3-metilbutinom (168 mg, 2.0 mmol), diklorobis(trifenilfosfin) paladij(II)paladijem (40 mg) i bakar(I)jodidom (20 mg). Smjesa je miješana na 25°C preko noći te je dobiven uljasti crni talog. Bistra otopina na vrhu je dekantirana, i uljasti talog najprije je isplahnut s toluenom (5 mL) i zatim s heksanom (5 mL). Talog je otopljen u metilen-kloridu i ekstrahiran s metilen-kloridom i 0.2 N vodenom otopinom klorovodične kiseline. Organski sloj je ispran sa zasićenom vodenom otopinom natrijeva klorida, isušen preko natrijeva sulfata, profiltriran, i koncentriran *in vacuo*. Flash kromatografija (elucija s 1/1 etil-acetatom/heksanom) dala je 2(R)-(3-kloro-4-metansulfonil-fenil)-3-ciklopentil-N-[5-(3-hidroksi-3-metil-but-1-inil)-pirazin-2-il]-propionamid (412 mg, 84%) kao pahuljičavu krutinu: (ES)<sup>+</sup>-HRMS m/e izrač. za C<sub>24</sub>H<sub>28</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>4</sub>S (M+H)<sup>+</sup> 490.1562, pronađeno 490.1553.

#### Primjer 53

#### 2(R)-(3-Kloro-4-metansulfonil-fenil)-3-ciklopentil-N-[5-(4-hidroksi-but-1-inil)-pirazin-2-il]-propionamid

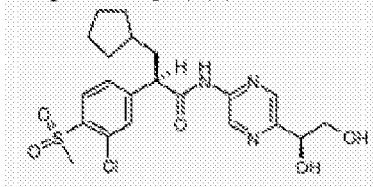


Suspencija N-(5-bromo-pirazin-2-il)-2(R)-(3-kloro-4-metansulfonil-fenil)-3-ciklopentil-propionamida (pripravljena kao u Primjeru 47, 729 mg, 1.5 mmol) u toluenu (8 mL) obrađena je s *N,N*-diizopropiletilaminom (2 mL), 4-hidroksibutinom (210 mg, 3.0 mmol), diklorobis(trifenilfosfin)paladij (II) paladijem (60 mg), i bakar(I)jodidom (30 mg). Smjesa je miješana na 25°C preko noći te je dobiven uljasti crni talog. Bistra otopina na vrhu je dekantirana, i uljasti talog najprije je isplahnut s toluenom (5 mL) i zatim s heksanom (5 mL). Talog je otopljen u metilen-kloridu i

ekstrahirano s metilen-kloridom i 0.2 N vodenom otopinom klorovodične kiseline. Organski sloj je ispran sa zasićenom vodenom otopinom natrijeva klorida, isušeno preko natrijeva sulfata, profiltrirano i koncentrirano *in vacuo*. Flash kromatografija (elucija s 1/1 etil acetat/heksanom) dala je 2(R)-(3-kloro-4-metansulfonyl-fenil)-3-ciklopentil-N-[5-(4-hidroksi-but-1-inil)-pirazin-2-il]-propionamid (650 mg, 88.4%) kao pahuljičavu krutinu: (ES)<sup>+</sup>-HRMS m/e izrač. za C<sub>23</sub>H<sub>26</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>4</sub>S (M+H)<sup>+</sup> 476.1406, pronađeno 476.1395.

#### Primjer 54

#### 2(R)-(3-Kloro-4-metansulfonyl-fenil)-3-ciklopentil-N-[5-(1(S), 2-dihidroksi-etil)-pirazin-2-il]-propionamid



Taj spoj je pripremljen linearnom sintezom (Postupak A) i konvergentnom sintezom (Postupak B).

#### Postupak A:

Otopina 2-amino-5-bromopirazina (500 mg, 2.87 mmol) u *N,N*-dimetilformamidu (15 mL) obrađena je s tetrakis (trifenilfosfin)paladijem (0) (66 mg, 0.06 mmol), *N,N*-diizopropiletilaminom (1.25 mL, 7.18 mmol), litijevim kloridom (426 mg, 0.06 mmol), i viniltri-*n*-butilositrom (840 μL, 2.87 mmol) i reakcija je zadržavana na 120°C 4 h. Nakon toga je reakcija ohlađena do 25°C, obrađena sa zasićenom vodenom otopinom kalijeva fluorida (10 mL) i miješana na 25°C preko noći 16 h. Otopina je zatim razrijeđena s metilen kloridom (25 mL) i ekstrahirana s metilen kloridom (3 x 15 mL). Kombinirani organski slojevi isušeni su preko natrijeva sulfata, profiltrirani i koncentrirani *in vacuo*. Biotage kromatografija (FLASH 40S, silikagel, 40/60 do 20/80 heksan/etil-acetat) dala je 2-amino-5-vinilpirazina (211 mg, 61%) kao svijetložutu krutinu: EI-HRMS m/e izrač. za C<sub>6</sub>H<sub>7</sub>N<sub>3</sub> (M+) 121.0640, pronađeno 121.0642.

Otopina 2(R)-(3-kloro-4-metansulfonyl-fenil)-3-ciklopentil-propan kiseline (pripremljene kao u Primjeru 1, 470 mg, 1.42 mmol) u metilen-kloridu (7 mL) ohlađena je do 0°C i zatim obrađena s 2.0 M otopinom oksalil-klorida u metilen-kloridu (817 μL, 1.63 mmol) i *N,N*-dimetilformamidu (1 mL). Reakcijska smjesa je miješana na 0°C 30 min, koncentrirana *in vacuo*, i azeotropirana s metilen-kloridom (3 x 2 mL). Rezultirajuće ulje zatim je otopljeno u tetrahidrofuranu (10 mL) na 25°C i zatim obrađeno kap po kap s otopinom 2-amino-5-vinilpirazina (207 mg, 1.71 mmol) i 2,6-lutidina (198 μL, 1.71 mmol) u tetrahidrofuranu (8 mL) preko lijevka za dodavanje. Rezultirajuća mutna otopina zatim je miješana na 25°C preko noći 16 h. Nakon toga je reakcija razrijeđena s vodom (10 mL) i zatim ekstrahirana s metilen kloridom (3 x 25 mL). Kombinirani organski slojevi isušeni su preko natrijeva sulfata, profiltrirani, i koncentrirani *in vacuo*. Biotage kromatografija (FLASH 40S, silikagel, 65/35 do 20/80 heksan/etil-acetat) dala je 2(R)-(3-kloro-4-metansulfonyl-fenil)-3-ciklopentil-N-(5-vinil-pirazin-2-il)-propionamid (472 mg, 77%) kao svijetložutu krutinu: (ES)<sup>+</sup>-HRMS m/e izrač. za C<sub>21</sub>H<sub>24</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S (M+H)<sup>+</sup> 434.1300, pronađeno 434.1301.

Smjesa kalijeva fericijanida (375 mg, 1.14 mmol), kalijeva karbonata (160 mg, 1.16 mmol), i (DHQ)<sub>2</sub>PHAL (7 mg, 0.00898 mmol) obrađena je s otopinom vode/*tert*-butil alkohola (10 mL, 1:1) i miješana na 25°C 5 min. Reakcijska smjesa ohlađena je do 0°C i zatim obrađena s 0.2 M otopinom osmijeva tetroksida u toluenu (171 μL, 0.0034 mmol) zatim sa smjesom 2(R)-(3-kloro-4-metansulfonyl-fenil)-3-ciklopentil-N-(5-vinil-pirazin-2-il)-propionamida (175 mg, 0.374 mmol) u vodi/*tert*-butil alkoholu (2 mL, 1:1). Heterogena smjesa je miješana 10 min i kupelj za hlađenje je uklonjena. Nakon 30 min, još je postojao neotopljeni vinilni supstrat i dodatna količina *tert*-butil alkohola (2 mL) dodana je reakcijskoj smjesi. Miješanje je nastavljeno 18 h. Smjesa je zatim uz miješanje obrađena s etil-acetatom (20 mL) i natrijevim metabisulfitom (150 mg, 0.79 mmol), i miješanje je nastavljeno 15 min. Faze su odvojene, i organski sloj ispran sa zasićenom vodenom otopinom natrijeva klorida (2 x 25 mL). Svaka vodena faza ponovno je ekstrahirana s etil-acetatom (25 mL). Kombinirani organski slojevi isušeni su preko natrijeva sulfata, profiltrirani, i koncentrirani *in vacuo*. Flash kromatografija (Merek silikagel 60, 230-400 mesh, 1/3 do 1/1 etil-acetata/heksana) dala je 2(R)-(3-kloro-4-metansulfonyl-fenil)-3-ciklopentil-N-[5-(1(S), 2-dihidroksi-etil)-pirazin-2-il]-propionamid (50 mg) kao bezbojnu pjenu: (ES)<sup>+</sup>-HRMS m/e izrač. za C<sub>21</sub>H<sub>26</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>5</sub>S (M+H)<sup>+</sup> 468.1355, pronađeno 468.1360.

#### Postupak B:

Otopina 2-amino-5-bromopirazina (10.00 g, 57.47 mmol) i piridina (5.6 mL, 68.96 mmol) u metilen-kloridu (144 mL) ohlađena je do 0°C i zatim polagano obrađena s trimetilacetil kloridom (8.6 mL, 68.96 mmol). Rezultirajuća reakcijska smjesa miješana je na 0°C 30 min i zatim ostavljena da se ugrije do 25°C gdje je miješana 18 h. Tada je reakcijska smjesa još uvijek sadržavala početni materijal 2-amino-5-bromopirazin. Reakcijska smjesa obrađena je s dodatnom količinom trimetilacetil klorida (4.3 mL, 34.48 mmol) i zatim miješana na 25°C 4 h. Reakcijska smjesa je zatim koncentrirana *in vacuo* kako bi se uklonio metilen-klorid. Rezultirajući talog razrijeđen je s etil acetatom (700 mL). Organski sloj je ispran s 1N vodenom otopinom klorovodične kiseline (2 x 200 mL) i zasićenom vodenom otopinom

natrijeva klorida (1 x 200 mL), isušen preko natrijeva sulfata, profiltriran i koncentriran *in vacuo*. Biotage kromatografija (FLASH 65M, silikagel, 10% etil acetat/heksani) dala je N-(5-bromo-pirazin-2-il)-2,2-dimetil-propionamid (12.19 g, 82%) kao bijelu krutinu: tt 122-124°C; (ES)<sup>+</sup>-HRMS m/e izrač. za C<sub>9</sub>H<sub>12</sub>BrN<sub>3</sub>O (M+H)<sup>+</sup> 258.0237, pronadeno 258.0240.

5

Smjesa N-(5-bromo-pirazin-2-il)-2,2-dimetil-propionamida (29.67 g, 114.9421 mmol), dikloro [1,1'-bis(difenilfosfino)ferro-cene] paladij (II) diklorometanskog adukta (0.95 g, 1.1633 mmol), trietilamina (17.6 mL, 126.2733 mmol), i kalijevog viniltrifluoroborata (19.25 g, 143.7103 mmol) u etanolu (245 mL) zagrijavana je na 100°C tijekom 90 min. Tada je reakcijska smjesa ostavljena da se rashladi do 25°C i zatim je koncentrirana *in vacuo*. Rezultirajući narančasti mulj razrijeđen je s metilen kloridom (200 mL). Organski sloj je ispran s 1N vodenom otopinom klorovodične kiseline (2 x 200 mL), zasićenom vodenom otopinom natrijeva bikarbonata (1 x 200 mL) i zasićenom vodenom otopinom natrijeva klorida (1 x 200 mL). Kombinirani vodeni slojevi ekstrahirani su nazad s metilen kloridom (1 x 200 mL). Kombinirani organski slojevi isušeni su preko magnezijeva klorida i ugljika za uklanjanje boje, profiltrirani, i koncentrirani *in vacuo*. Biotage kromatografija (FLASH 75S, silikagel, 100% heksani do 10% etil acetat/heksani) dala je 2,2-dimetil-N-(5-vinil-pirazin-2-il)-propionamid (21.64 g, 92%) kao sivobijelu krutinu: tt 80.4-81.8°C; EI-HRMS m/e izrač. za C<sub>11</sub>H<sub>15</sub>N<sub>3</sub>O (M<sup>+</sup>) 205.1215, pronadeno 205.1214.

10

15

Smjesa kalijevog ferricijanida (148.74 g, 450 mmol), kalijevog karbonata (62.25 g, 450 mmol) i (DHQ)<sub>2</sub>PHAL (2.6 g, 3.34 mmol) obrađena je s otopinom vode/tert-butil alkohola (2 L, 1:1), i reakcijska smjesa miješana je na 25°C 15 min. Reakcijska smjesa ohlađena je do 5°C, obrađena s 0.2M otopine osmijevog tetroksida u toluenu (7.5 mL, 1.5 mmol), i onda obrađena s 2,2-dimetil-N-(5-vinil-pirazin-2-il)-propionamidom (30.8 g, 150 mmol) koji je bio djelomično otopljen u vodi/tert-butil alkoholu (150 mL, 1:1). Smjesa je miješana na 4-5°C 18 h upotrebljavajući Neslab Endocal sustav hlađenja radi kontrole temperature. Dok je miješana na 4-5°C, smjesa je onda polagano obrađena s natrijevim metabisulfitom (35 g, 184 mmol) što je rezultiralo pjenušanjem. Rashladna kupelj je uklonjena, i miješanje je nastavljeno 15 min. Slojevi su odvojeni i vodeni sloj je ekstrahiran s etil acetatom (600 mL). Svaki organski sloj ispran je sa zasićenom vodenom otopinom natrijeva klorida (500 mL). Kombinirani organski slojevi isušeni su preko natrijeva sulfata, profiltrirani i koncentrirani *in vacuo* čime je dobiven N-[5-(1(S), 2-dihidroksi-etil)pirazin-2-il]-2,2-dimetil-propionamid (46 g, 100%) kao crveno ulje koje je upotrijebljeno bez daljnjeg pročišćavanja.

20

25

Otopina N-[5-(1(S), 2-dihidroksi-etil)pirazin-2-il]-2,2-dimetilpropionamida (46 g malo ovlažena otapalom, ~170 mmol) u tetrahidrofuranu (275 mL) obrađena je s 2,2-dimetoksipropanom (225 mL, 1.88 mol) i monohidratom p-toluensulfonske kiseline (3.4 g, 17.9 mmol). Reakcijska smjesa miješana je na 25°C tijekom 16.5 h i tada je tanskoslojna kromatografija pokazala da je reakcija je završena oblikujući manje polarni produkt. Reakcijska smjesa je koncentrirana *in vacuo*, i talog je otopljen u metilen kloridu (600 mL). Organski sloj je ispran zasićenom vodenom otopinom natrijeva klorida (250 mL) i zasićenom vodenom otopinom natrijevog bikarbonata (250 mL). Svaki vodeni sloj je ekstrahiran nazad s metilen kloridom (250 mL). Kombinirani organski slojevi miješani su s natrijevim sulfatom (35 mg) i Norit A drvenim ugljenom (8 g) i zatim profiltrirani kroz sloj dijatomejske zemlje. Filtrat je koncentriran *in vacuo* do mase od oko 250 g. Materijal je obrađen je s dietil eterom (300 mL), i smjesa je ponovno koncentrirana *in vacuo* do mase od oko 350 g, i tada je započela kristalizacija. Smjesa je pohranjena u hladionik (4°C) na 4 h i profiltrirana. Krutine su isušene u vakuumskoj pećnici 30 °C tijekom 16 h čime su dobiveni bijeli kristali (32.3 g, 68%), tt 144-144.5°C. Skupljanjem dodatne žetve iz matičnice dobiveni su bijeli kristali (9.5 g, 20%) koji su po čistoći usporedivi s prvom žetvom. Analiza visokodjelotvornom tekućinskom kromatografijom s kiralnom kolonom pokazala je da su obje žetve bile 100% ee u usporedbi s autentičnim uzorkom racemata. Dvije žetve su kombinirane čime je dobiven željeni N-[5-(S)-2,2-dimetil-[1,3]dioksolan-4-il]-pirazin-2-il]-2,2-dimetil-propionamid.

35

40

45

Smjesa N-[5-(S)-2,2-dimetil-[1,3]dioksolan-4-il]-pirazin-2-il]-2,2-dimetil-propionamida (8.4 g, 30.7 mmol) i kalijevog karbonata (4.32 g, 31.2 mmol) u metanolu (150 mL) miješana je na 25°C tijekom 16.5 h, kada je tankoslojna kromatografija ukazala na djelomičnu konverziju u više polarni produkt. U pokušaju da se izbjegne epimerizacija na stereogenskom centru, reakcija je prekinuta prije završetka. Stoga, otapalo je uklonjeno pod smanjenim tlakom na 25°C. Rezultirajući talog je ponovno koncentriran *in vacuo* iz etil acetata (50 mL). Materijal je pročišćen uporabom Biotage kromatografije (FLASH 40L, silikagel, etil acetat).

50

Rane skupljene frakcije omogućile su vadenje nereagirano početnog pivaloilamida kao bijele krutine (2.0 g, 24 %). Kasnije frakcije su koncentrirane *in vacuo* čime je dobiven 5-(S)-2,2-dimetil-[1,3]dioksolan-4-il)-pirazin-2-il)amine (3.7 g, 63 %) kao blijedožuto ulje. Analiza visokodjelotvornom tekućinskom kromatografijom s kiralnom kolonom pokazala je 100% ee.

55

Otopina 2(R)-(3-kloro-4-metansulfonil-fenil)-3-ciklopentil-propan kiseline (pripravljene kao u Primjeru 1,6. 29 g, 19.01 mmol) i N,N-dimetilformamida (2 kapi) u metilen kloridu (70 mL) miješana je na 2°C i zatim obrađena s oksalil chloride (4.15 mL, 45.7 mmol). Smjesa je miješana na 2°C 5 min i na 25°C tijekom 15 min. Reakcijska smjesa zatim je koncentrirana *in vacuo*. Talog je otopljen u benzenu (25 mL), i uparavanje je ponovljeno. Rezultirajući kiselinski klorid otopljen je u metilen kloridu (40 mL), rashlađen do 0°C, i onda obrađen s otopinom sastavljenom od 5-(S)-2,2-dimetil-

60

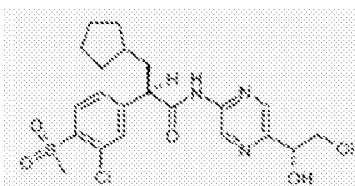


[1,3]dioksolan-4-il)-pirazin-2-ilamina (3.65 g, 18.95 mmol), piridina (4.6 mL, 56.9 mmol) i metilen klorida (40 mL). Smjesa je miješana 16 h bez ponovnog punjenja rashladne kupelji. Reakcijska smjesa tada je obrađena s 1N vodenom otopinom klorovodične kiseline (100 mL). Slojevi su odvojeni, i vodeni sloj je ekstrahiran s metilen kloridom (75 mL). Organski slojevi su isprani zasićenom vodenom otopinom natrijeva bikarbonata (100 mL) i zasićenom vodenom otopinom natrijeva klorida. Kombinirani organski slojevi isušeni su preko natrijeva sulfata, profiltrirani, i koncentrirani *in vacuo*. Biotage kromatografija (FLASH 40L, silikagel, 1/1 etil acetat/heksani) dala je 2(R)-(3-kloro-4-metansulfonil-fenil)-3-ciklopentil-N-[5-(S)-2,2-dimetil-[1,3] dioksolan-4-il)-pirazin-2-il]-propionamid (8.9 g, 92%) kao bijelu pjenu: (ES)<sup>+</sup>-HRMS m/e izrač. za C<sub>24</sub>H<sub>30</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S (M+H)<sup>+</sup> 508.1668, pronađeno 508.1671.

Otopina 2(R)-(3-kloro-4-metansulfonil-fenil)-3-ciklopentil-N-[5-((S)-2,2-dimetil-[1,3] dioksolan-4-il)-pirazin-2-il]-propionamida (8.85 g, 17.4 mmol) u tetrahidrofuranu (50 mL) obrađena je s 1N vodenom otopinom klorovodične kiseline (50 mL). Rezultirajuća reakcijska smjesa nalik mlijeku miješana je na 25°C, i unutar 15 min, mliječna reakcijska smjesa se razbistrila. Miješanje je nastavljeno na 25°C tijekom 16 h. Reakcija je koncentrirana *in vacuo*, i talog je ekstrahiran s metilen kloridom (1 x 100 mL zatim 2 x 50 mL). Svaki organski ekstrakt je ispran sa zasićenom vodenom otopinom natrijeva bikarbonata (50 mL) i zasićenom vodenom otopinom natrijeva klorida (50 mL). Kombinirani organski slojevi isušeni su preko natrijeva sulfata, profiltrirani i koncentrirani *in vacuo*. Biotage kromatografija (FLASH 40L, silikagel, 1/1 etil acetat/heksani zatim 100% etil acetat) dala je 2(R)-(3-kloro-4-metansulfonil-fenil)-3-ciklopentil-N-[5-(1(S), 2-dihidroksi-etil)-pirazin-2-il]-propionamid (7.15 g, 88%) kao bezbojnu pjenu:(ES)<sup>+</sup>-HRMS m/e izrač. za C<sub>21</sub>H<sub>26</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S(M+H)<sup>+</sup> 468.1355, pronađeno 468.1360.

#### Primjer 55

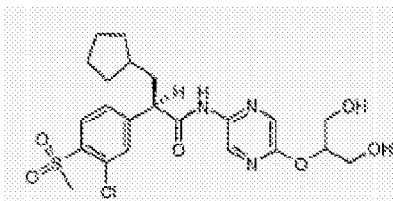
#### 2(R)-(3-Kloro-4-metansulfonil-fenil)-3-ciklopentil-N-[5-(1(R), 2-dihidroksi-etil)-pirazin-2-il]-propionamid



Smjesa kalijevog fericijanida (365 mg, 1.10 mmol), kalijevog karbonata (155 mg, 1.12 mmol), i (DHQD)<sub>2</sub>PHAL (7 mg, 0.00898 mmol) obrađena je s otopinom vode/*tert*-butil alkohola (10 mL, 1:1), i reakcijska smjesa miješana je na 25 °C 5 min. Reakcijska smjesa ohlađena je do 0°C i zatim obrađena s 0.2M otopinom osmijeva tetroksida u toluenu (17 µL, 0.0034 mmol) i zatim smjesom 2(R)-(3-kloro-4-metansulfonil-fenil)-3-ciklopentil-N-(5-vinil-pirazin-2-il)-propionamida (175 mg, 0.374 mmol) u vodi/*tert*-butil alkoholu (2 mL, 1:1). Heterogena smjesa miješana je 10 min, rashladna kupelj je uklonjena, i miješanje je nastavljeno 18 h. Smjesa je zatim uz miješanje obrađena s etil acetatom (20 mL) i natrijevim metabisulfitom (150 mg, 0.79 mmol), i miješanje je nastavljeno 15 min. Faze su odvojene i organski sloj je ispran sa zasićenom vodenom otopinom natrijeva klorida (2 x 25 mL). Svaka vodena faza je ekstrahirana nazad s etil acetatom (25 mL). Kombinirani organski slojevi isušeni su preko natrijeva sulfata, profiltrirani, i koncentrirani *in vacuo*. Flash kromatografija (Merck silikagel 60, 230-400 mesh, 1/3 etil acetat/heksani do 100% etil acetat) dala je 2(R)-(3-kloro-4-metansulfonil-fenil)-3-ciklopentil-N-[5-(1(S), 2-dihidroksi-etil)-pirazin-2-il]-propionamid (65 mg) kao bezbojnu pjenu: (ES)<sup>+</sup>-HRMS m/e izrač. za C<sub>21</sub>H<sub>26</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S (M+H)<sup>+</sup> 468.1355, pronađeno 468.1359.

#### Primjer 56

#### 2(R)-(3-Kloro-4-metansulfonil-fenil)-3-ciklopentil-N[5-(2-hidroksi-1-hidroksimetil-etoksi)-pirazin-2-il]-propionamid



Suspencija 5-kloro-pirazin-2-karboksilne kiseline (pripravljene kao u Primjeru 29, 1.00 g, 6.33 mmol) u metilen-kloridu (30 mL) obrađena je s 1,3-dibenziloksi-2-propanolom (2.06 g, 7.57 mmol), bis(2-okso-3-oksazolidinil)fosfinskim kloridom (1.61 g, 6.34 mmol), i trietilaminom (1.83 mL, 12.66 mmol). Smjesa je miješana na 25°C preko noći. Otopina je ekstrahirana s metilen kloridom i zasićenom otopinom natrijeva hidrogenkarbonata. Organski sloj je ispran s vodom, zasićenom vodenom otopinom natrijeva klorida, 1N otopinom klorovodične kiseline i zasićenom vodenom otopinom natrijeva klorida. Organski sloj je isušen preko natrijeva sulfata, profiltriran, i koncentriran *in vacuo*. Biotage kromatografija (FLASH 40L, Silikagel, 3/1 heksan/etil-acetat) dala je 2-benziloksi-1-benziloksimetil-etil ester 5-kloropirazin-2-karboksilne kiseline (1.45 g, 55.7%) kao bezbojno ulje.

Otopina 1,3-dibenziloksi-2-propanola (2.815 g, 10.35 mmol) u suhom tetrahidrofuranu (30 mL) obrađena je s natrijevim hidridom (60% disperzija u mijeralnom ulju, 0.345 g, 8.62 mmol). Otopina je miješana na 0°C 10 min i zatim na 25°C 2 h. Reakcijska smjesa je zatim obrađena s otopinom 2-benziloksi-1-benziloksimetil-etil estera 5-kloropirazin-2-karboksilne kiseline (1.43 g, 3.45 mmol) u suhom tetrahidrofuranu (10 mL). Smjesa je miješana na 25°C 1 sat i zatim zagrijavana na refluksu 2 h. Reakcijska smjesa je koncentrirana *in vacuo*, i talog suspendiran u vodi (30 mL) i 1N vodenoj otopini natrijeva hidroksida (5 mL). Ta smjesa zagrijana je do 80°C gdje je miješana 3 h, kada je tankoslojna kromatografija pokazala nepotpunu hidrolizu pa je dodano još tetrahidrofurana (10 mL) i metanola (10 mL), i smjesa zagrijavana na refluksu 6 h sve dok čitav ester nije hidrolizirao. Reakcijska smjesa je koncentrirana *in vacuo*, i talog suspendiran u vodi (100 mL). Smjesa je ekstrahirana s dietil-eterom. Vodeni sloj je zakiseljen s 1N vodenom otopinom klorovodične kiseline i ekstrahiran s dietil-eterom. Organski sloj je koncentrirana u vakumu kako bi se dobila 5-[(2-benziloksi-1-benziloksimetil)-etoksi-pirazin]-2-karboksilna kiselina (440 mg, 32%) kao ulje.

Otopina 5-[(2-benziloksi-1-benziloksimetil)-etoksi-pirazin]-2-karboksilne kiseline (0.44 g, 1.11 mmol) u *tert*-butil alkoholu (5 mL) obrađena je s difenilfosforil azidom (0.24 mL, 1.11 mmol) i trietilaminom (0.16 mL, 1.11 mmol). Reakcijska smjesa je miješana na 25°C 30 min i zatim zagrijavana na refluksu 5 h. Reakcijska smjesa zatim je koncentrirana *in vacuo*, i talog ekstrahiran s metilen-kloridom i 0.1 N vodenom otopinom klorovodične kiseline. Organski sloj je ispran sa zasićenom vodenom otopinom natrijeva klorida i zasićenom vodenom otopinom natrijeva hidrogenkarbonata i zatim koncentriran *in vacuo*. Biotage kromatografija (FLASH 40S, silikagel, 4/1 heksan/etil-acetat) dala je *tert*-butil ester [5-(2-benziloksi-1-benziloksimetil-etoksi)-pirazin-2-il]-karbaminske kiseline (163.2 mg, 31.4%) kao blijedožuto ulje.

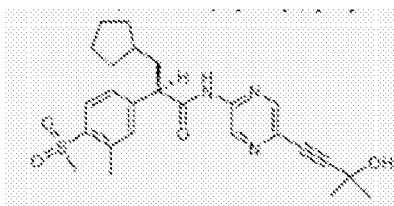
Otopina *tert*-butil estera [5-(2-benziloksi-1-benziloksimetil-etoksi)-pirazin-2-il]-karbaminske kiseline (163 mg) u metilen-kloridu (4 mL) obrađena je s obradena je s trifluorocetnom kiselinom (1 mL). Smjesa je miješana na 25°C preko noći i zatim koncentrirana *in vacuo*. Talog je ekstrahiran s metilen kloridom i zasićenom vodenom otopinom natrijeva hidrogenkarbonata. Organski sloj je isušen preko natrijeva sulfata, profiltriran, i koncentriran *in vacuo* kako bi se dobio 2-amino-5-[(2-benziloksi-1-benziloksimetil)-etoksi]-pirazin kao ulje (111 mg).

Otopina 2(R)-(3-kloro-4-metansulfonil-fenil)-3-ciklopentil-propan kiseline (101 mg, 0.3061 mmol) u metilen-kloridu (3 mL) obrađena je s oksalil-kloridom (55 µL, 0.6122 mmol) i N,N-dimetilformamidom (1 kap). Smjesa je miješana na 25°C 2 h i zatim koncentrirana *in vacuo*. Talog je isušen *in vacuo* preko noći. Talog je zatim otopljen u benzenu, i otapala koncentrirana *in vacuo*. Rezultirajući talog je isušen *in vacuo*. Taj materijal je otopljen u metile-kloridu (4 mL), ohlađen do 0°C, i zatim obrađen s otopinom 2-amino-5-[(2-benziloksi-1-benziloksimetil)-etoksi]-pirazina (111 mg, 0.3041 mmol) i piridina (50 µL), u metile-kloridu (2 mL). Ledena kupelj je uklonjena, i otopina miješana na 25°C preko noći. Smjesa je ekstrahirana s metilen-kloridom i 0.2N vodenom otopinom klorovodične kiseline. Organski sloj je ispran sa zasićenom vodenom otopinom natrijeva klorida, isušen preko natrijeva sulfata, profiltriran, i koncentriran *in vacuo*. Biotage kromatografija (FLASH, 40S, silikagel, 2/1 heksan/etil-acetat) dala je N-[5-(2-benziloksi-1-benziloksimetil)etoksi-pirazin-2-il]-2(R)-(3-kloro-4-metansulfonil-fenil)-3-ciklopentil-propionamid (179.3 mg, 87%) kao ulje.

Otopina N-[5-(2-benziloksi-1-benziloksimetil)etoksi-pirazin-2-il]-2(R)-(3-kloro-4-metansulfonil-fenil)-3-ciklopentil-propionamida (179 mg) u metanolu (30 mL) i tetrahidrofurana (2 mL) obrađena je s 10% paladijem na aktiviranom ugljiku (105 mg). Reakcijska smjesa zatim je stavljena na Parrovu tresilicu u atmosferi vodika od 50 psi 5 h sve dok se nije potrošio početni materijal. LC-MS je pokazala željeni produkt i deklorinirani nusprodukt (omjer 5:1). Najbolji uvjet za odvajanje tankoslojnom kromatografijom dva spoja bio je etil-acetat/heksan/izopropanol (20:5:1) s vrijednostima R<sub>f</sub> od 0.27 i 0.21. Sirovi materijal je pročišćen pomoću visokodjelotvorne tekućinske kromatografije (diolna kolona pomoću linearnog gradijenta od 40% do 90% etil-acetata u heksanu unutar 20 min). Prvi spoj koji je eluirao dao je 2(R)-(3-kloro-4-metansulfonil-fenil)-3-ciklopentil-N-[5-(2-hidroksi-1-hidroksimetil-etoksi)]-pirazin-2-il]-propionamid (45 mg) kao bezbojnu pjenu: (ES)<sup>+</sup>-HRMS m/e izrač. za C<sub>22</sub>H<sub>28</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>6</sub>S (M+H)<sup>+</sup> 498.1460, pronađeno 498.1451.

### Primjer 57

#### 3-Ciklopentil-N-[5-(3-hidroksi-3-metil-but-1-inil)-pirazin-2-il]-2(R)-(4-metansulfonil-3-metil-fenil)-propionamid



Otopina o-tiokresola (5 g, 40 mmol) u acetonu (50 mL) obrađena je s kalijevim karbonatom (22 g, 159 mmol) zatim s jodometanom (16 mL, 257 mmol). Nastala je egzotermna reakcija koja je povisila temperaturu (~38-40°C). Rezultirajuća reakcijska smjesa miješana je na 25°C 17 h. Reakcijska smjesa je koncentrirana *in vacuo*, i talog tresen s metilen kloridom (100 mL) i zasićenom vodenom otopinom natrijeva klorida (50 mL). Vodena faza je ponovo ekstrahirana s metilen kloridom (50 mL). Svaka organska faza je ponovo isprana sa zasićenom vodenom otopinom natrijeva klorida (25 mL). Kombinirani organski slojevi isušeni su preko magnezijeva sulfata, profiltrirani, i koncentrirani *in vacuo* kako bi se dobio 1-metil-2-tiometil-benzen (5.5 g, 100%) kao blijedožuto ulje.

Suspencija aluminijeva klorida (7 g, 52.5 mmol) u metilen-kloridu (25 mL) ohlađena je do 3°C. Posebno je čisti tekući 1-metil-2-tiometil-benzen (5.5 g, 40 mmol) ohlađen je do 5°C i zatim kap po kap obrađena s etil-oksalil kloridom (4.7 mL, 42.06 mmol). Kada je dodavanje završeno, tako oblikovana smjesa je štrcaljkom dodana u ohlađenu suspenciju aluminij klorid-metilena. Opaženo je snažno razvijanje plina klorovodika. Reakcijska smjesa je miješana na 5°C 5 min. Kupelj za hlađenje je uklonjena, i miješanje nastavljeno 18 h. Reakcija je zatim ponovo ohlađena do 10°C i kap po kap obrađena s 2N vodenom otopinom klorovodične kiseline (40 mL). Za prvih dodanih 10 mL brzo se razvio plin. Metilen-kloridna faza je odvojena, i vodena faza ekstrahirana s metilen-kloridom (2 x 35 mL). Kombinirani organski slojevi su koncentrirani *in vacuo* kako bi se dobio etil ester (4-metansulfanil-3-metil-fenil)-okso-octene kiseline (~9.5 g) kao žuto ulje koje je upotrijebljeno bez daljnjeg pročišćavanja.

Smjesa etil estera (4-metansulfanil-3-metil-fenil)-okso-octene kiseline (9.5 g, 39.8 mmol) i 6N vodene otopine klorovodične kiseline (25 mL) zagrijavana je na refluxu (104-105°C) 4 h. Tada je reakcijska smjesa obrađena je s vodom (25 mL), i temperatura kupelji povišena je do 125°C. Zagrijavanje i miješanje je nastavljeno 8 h. Zagrijavanje je zatim prestalo i reakcijska smjesa razrijeđena je s vodom (10 mL) i toluenom (10 mL). Istaložena je žuta krutina. Nakon nekoliko sati stajanja krutina je profiltrirana, isprana s vodom, i zatim isušena na zraku kako bi se dobila (4-metansulfanil-3-metil-fenil)-okso-octena kiselina (9.5 g, blago vlažna) koja je upotrijebljena bez daljnjeg pročišćavanja.

Suspencija (4-metansulfanil-3-metil-fenil)-okso-octene kiseline (9.0 g, 38 mmol) u toluenu (25 mL) obrađena je s 2-etoksietanolom (5 mL, 51.6 mmol), i smjesa je postala bistra. Reakcijska smjesa zatim je obrađena kap po kap s hidrazin monohidratom (2.3 mL, 48 mmol) preko 5 min. Reakcijska smjesa promijenila se od smeđe tekućine u narančastu tekućinu i konačno u tamnonarančastu suspenciju. Reakcijska smjesa stavljena je u uljnu kupelj na 105°C. Unutarnja temperatura reakcije narasla je do 90°C tijekom 8 min. Tada je reakcijska smjesa postupno obrađena s vodenom otopinom kalijevog hidroksida (50% w/v, 62 mmol) preko 10 min, održavajući unutarnju temperaturu iznad 90°C. Temperatura kupelji narasla je do 115°C te je opaženo kontrolirano razvijanje plina amonijaka. Voda je azeotropno destilirana pomoću Dean-Stark aparata. Nakon 90 min. unutarnja temperatura reakcije dosegla je 106°C. Smjesa je ostavljena da se rashladi i zatim je koncentrirana *in vacuo* na oko jednu polovinu volumena. Smjesa je ohlađena do 80°C i zatim polagano obrađena s 6N vodenom otopinom klorovodične kiseline (12.5 mL). Reakcijska smjesa ohlađena je do 25°C i ekstrahirana s dietil-eterom (3 x 50 mL). Svaki organski ekstrakt ispran je sa zasićenom vodenom otopinom natrijeva klorida (25 mL). Kombinirani organski slojevi isušeni su preko magnezijeva sulfata, profiltrirani, i koncentrirani *in vacuo* kako bi se dobila žuta polukrutina (7 g). Ta krutina otopljena je u dietil-eteru (30 mL), obrađena s heksanom (40 mL), i ostavljena kristalizirati. Filtracija, u dva skupljanja, dala je (3-metil-4-metilsulfanil-fenil)-octenu kiselinu (4.27 g, 54 %) kao žutu krutinu.

Smjesa (3-metil-4-metilsulfanil-fenil)-octene kiseline (1.55 g, 7.89 mmol) i kalijevog karbonata (2.75 g, 19.89 mmol) u tetrahidrofuranu (10 mL) miješana je na 25°C 15 min. Suspencija je ohlađena do -15°C pod argonom i zatim kap po kap obrađena pomoću štrcaljke s trimetilacetil kloridom (1.02 mL, 8.28 mmol) preko 2 min. Miješanje je nastavljeno 20 min i zatim je reakcijska smjesa obrađena s (1R,2R)-(-)-pseudoefedrinom (1.7 g, 10.28 mmol) u obrocima preko 3 min. Reakcijska smjesa stavljena je u kupelj za hlađenje na 0°C i miješana 90 min. Reakcijska smjesa zatim je obrađena s vodom (10 mL) i toluenom (25 mL). Slojevi su odvojeni, i vodeni sloj ekstrahiran s toluenom (2 x 25 mL). Svaki organski ekstrakt ispran je s po 25 mL 1N vodene otopine sulfatne kiseline, zasićene vodene otopine natrijeva klorida, zasićene vodene otopine natrijeva hidrogenkarbonata, i zasićene vodene otopine natrijeva klorida. Kombinirani organski slojevi isušeni su preko natrijeva sulfata, profiltrirani, i koncentrirani *in vacuo* kako bi se dobio nepročišćeni sirovi produkt (2.75 g) kao jantarno ulje koje je stajanjem kristaliziralo. Čvrsta masa je rastavljena u dietileteru uz miješanje (25 mL) i profiltrirana. Čvrsti produkt je ispran s dietil-eterom/heksanom (1:1) i isušen kako bi se dobio N-[2(R)-hidroksi-1(R)-metil-2(R)-fenil-etil]-N-metil-2-(3-metil-4-metilsulfanil-fenil)-acetamid (2.17 g, 80%) kao sivobijeli kristali: tt 104-105°C.

Otopina N-[2(R)-hidroksi-1(R)-metil-2(R)-fenil-etil]-N-metil-2-(3-metil-4-metilsulfanil-fenil)-acetamida (1.0 g, 2.91 mmol) u suhom tetrahidrofuranu (20 mL) ohlađena je do -25°C pod argonom i zatim polagano obrađena s 1.0 M otopinom litij bis(trimetilsilil)amida u tetrahidrofuranu (6.1 mL, 6.1 mmol) održavajući temperaturu ispod -15°C. Kupelj za hlađenje je uklonjena, i reakcijska temperatura ostavljena da naraste do 0°C gdje je održavana 20 min. Tada je reakcijska smjesa pomoću štrcaljke obrađena s otopinom jodometilciklopentana (pripravljenom kao u Primjeru 1, 0.75 g, 3.57 mmol) u 1,3-dimetil-3,4,5,6-tetrahidro-2(1H)-pirimidinonu (0.75 mL, 6.2 mmol) preko 2 min. Smjesa je miješana na 0°C 2.5 h, kada je reakcijska smjesa ugašena sa zasićenom vodenom otopinom natrijeva klorida (30 mL) i

ekstrahirana s toluenom (50 mL). Organska faza je isprana s 1N vodenom otopinom klorovodične kiseline (30 mL), zasićenom vodenom otopinom natrijeva klorida (30 mL), zasićenom vodenom otopinom natrijeva hidrogenkarbonata (50 mL), i zasićenom vodenom otopinom natrijeva klorida (30 mL). Svaka vodena faza je ponovo ekstrahirana s toluenom (20 mL). Kombinirani organski slojevi isušeni su preko natrijeva sulfata, profiltrirani, i koncentrirani *in vacuo* kako bi se dobila sirova bijela krutina. Taj materijal otopljen je u toplom dietileteru (20 mL), obrađen s heksanom (15 mL), i ostavljen kristalizirati. Krutina je profiltrirana, isprana s hladnom otopinom dietil-etera/heksana (1:1), i isušena na zraku kako bi se dobio 3-ciklopentil-N-[2(R)hidroksi-1(R)-metil-2(R)-fenil-etil]-N-metil-2(R)-(3-metil-4-metilsulfanil-fenil)-propionamid (820 mg, 66%) kao kristalna krutina.

Smjesa 3-ciklopentil-N-[2(R)hidroksi-1(R)-metil-2(R)-fenil-etil]-N-metil-2(R)-(3-metil-4-metilsulfanil-fenil)-propionamida (800 mg, 1.87 mmol) u dioksanu (2 mL) obrađena je s 9N vodenom otopinom sulfatne kiseline (2 mL). Rezultirajuća reakcijska smjesa zagrijavana je na 108-110°C 16 h. Ohlađena reakcijska smjesa razdijeljena je s vodom (20 mL) i etil-acetatom (30 mL). Vodena faza je ekstrahirana s etil-acetatom (2 x 30 mL). Svaki organski sloj je ispran s malim obrokom zasićenome vodene otopine natrijeva klorida. Kombinirani organski slojevi isušeni su preko natrijeva sulfata, profiltrirani, i koncentrirani *in vacuo* kako bi se dobila 3-ciklopentil-2(R)-(3-metil-4-metilsulfanil-fenil)-propan kiselina (550 mg, 100%) kao jantarna krutina.

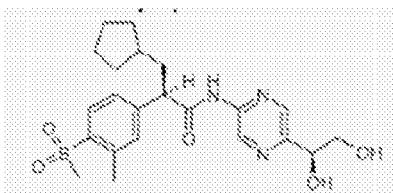
Suspenzija 3-ciklopentil-2(R)-(3-metil-4-metilsulfanil-fenil)-propan kiseline (510 mg, 1.83 mmol) u 98% mrvljivoj kiselini (4 mL) obrađena je s a 30% vodenom otopinom vodikova peroksida (0.75 mL, 6.2 mmol). Smjesa je miješana na 25°C 90 min. Otapalo je koncentrirano *in vacuo*, i talog miješan s vodom (20 mL). Krutina je profiltrirana i isprana s vodom. Rezultirajući materijal otopljen je u metilen-kloridu, isušen preko magnezijeva sulfata, profiltriran i koncentriran *in vacuo*. Suhi talog je rekristaliziran iz dietiletera/heksana kako bi se dobila 3-ciklopentil-2(R)-(4-metansulfonil-3-metil-fenil)-propan kiselina (406 mg, 71%) kao bijeli kristali: (ES)<sup>+</sup>-HRMS m/e izrač. za C<sub>16</sub>H<sub>22</sub>O<sub>4</sub>S (M+Na)<sup>+</sup> 333.1131, pronađeno 333.1134

Otopina 3-ciklopentil-2(R)-(4-metansulfonil-3-metil-fenil)-propan kiseline (310 mg, 1.0 mmol) u metilen-kloridu (5 mL) obrađena je s oksalil-kloridom (0.175 mL, 2.0 mmol) i N,N-dimetilformamidom (1 kap). Otopina je miješana na 25°C 45 min. Reakcijska smjesa je koncentrirana *in vacuo*, i talog suspendiran u toluenu. Toluenu je dalje koncentriran *in vacuo*. Rezultirajući talog isušen je *in vacuo*. Voštani materijal je otopljen u metilen-kloridu (5 mL), ohlađen do 0°C, i zatim obrađen s otopinom 2-amino-5-bromopirazina (1.74 g, 1.0 mmol) i piridina (0.121 mL, 1.5 mmol) u metilen-kloridu (5 mL). Smjesa je miješana na 0°C 20 min i zatim miješana na 25°C 3 h. Otopina je ekstrahirana s metilen-kloridom i vodom. Organski sloj je ispran s 1N vodenom otopinom klorovodične kiseline, zasićenom vodenom otopinom natrijeva klorida, zasićenom vodenom natrijeva hidrogenkarbonata, i zasićenom vodenom otopinom natrijeva klorida. Organski sloj je isušen preko natrijeva sulfata, profiltriran, i koncentriran *in vacuo*. Flash kromatografija (Merck silikagel 60, 230-400 mesh, 1/2 etil-acetat/heksan) dala je N-(5-bromo-pirazin-2-il)-3-ciklopentil-2(R)-(4-metansulfonil-3-metil-fenil)-propionamid (391 mg, 84%) kao pahuljičavu krutinu.

Smjesa N-(5-bromo-pirazin-2-il)-3-ciklopentil-2(R)-(4-metansulfonil-3-metil-fenil)-propionamida (120 mg, 0.257 mmol), N,N-diizopropiletilamina (0.5 mL, 2.87 mmol), i 3-hidroksi-3-metilbutina (90 mg, 1.07 mmol) u toluenu (2 mL) obrađena je s diklorobis(trifenilfosfin)paladij(II)paladijem (11 mg, 0.0157 mmol) i bakar (I) jodidom (5.5 mg, 0.0288 mmol). Smjesa je miješana na 25°C 18 h. Reakcijska smjesa je zatim koncentrirana *in vacuo*, i talog razdijeljen s metilen kloridom (25 mL) i 0.2 M vodenom otopinom klorovodične kiseline (20 mL). Organski sloj je ispran sa zasićenom vodenom otopinom natrijeva klorida (20 mL), i svaka vodena faza ponovo ekstrahirana s malim volumenom metilen-klorida. Kombinirani organski slojevi isušeni su preko natrijeva sulfata, profiltrirani, koncentrirani *in vacuo*. Flash kromatografija (Merck silikagel 60, 230-400 mesh, gradijent elucije s povećavajućim koncentracijama etil-acetata/heksana) dala je 3-ciklopentil-N-[5-(3-hidroksi-3-metil-but-1-inil)-pirazin-2-il]-2(R)-(4-metansulfonil-3-metil-fenil)-propionamid (93 mg, 77%) kao žutu pjenu: (ES)<sup>+</sup>-HRMS m/e izrač. za C<sub>25</sub>H<sub>31</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>S (M+H)<sup>+</sup> 470.2108, pronađeno 470.2113.

#### 50 Primjer 58

#### 3-Ciklopentil-N-[5-1(S),2-dihidroksi-etil]-2(R)-(4-metansulfonil-3-metil)-propionamid



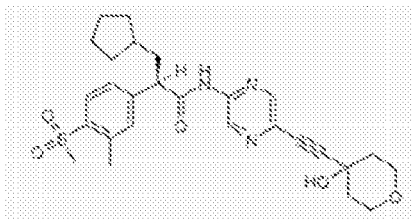
Otopina 3-ciklopentil-2(R)-(4-metansulfonil-3-metil-fenil)-propan kiseline (465 mg, 1.5 mmol) u metilen-kloridu (20 mL) obrađena je s oksalil-kloridom (0.3 mL, 3.4 mmol) i N,N-dimetilformamidom (1-2 kapi). Otopina je miješana na

0°C 5 min i zatim na 25°C 15 min. Reakcijska smjesa je koncentrirana *in vacuo*. Talog je otopljen u metilen-kloridu (20 mL), ohlađen do 0°C, i zatim obrađen s otopinom 2-amino-5-vinilpirazina (pripravljenom kao u Primjeru 54, 182 mg, 1.5 mmol) i piridina (0.37 mL, 4.6 mmol) u metilen-kloridu (5 mL). Smjesa je miješana na 0°C zatim miješana na 25°C preko noći. Otopina je razrijeđena s metilen-kloridom (25 mL). Organski sloj je ispran s 1N vodenom otopinom natrijeva hidroksida (25 mL) i 1N vodenom otopinom klorovodične kiseline (25 mL). Svaka vodena faza je ponovo ekstrahirana s malim volumenom metilen-klorida. Kombinirani organski slojevi isušeni su preko natrijeva sulfata, profiltrirani, i koncentrirani *in vacuo*. Flash kromatografija (Merck silikagel 60, 230-400 mesh, 1/3 do 1/1 etil-acetat/heksan) dala je 3-ciklopentil-2(R)-(4-metansulfonil-3-metil-fenil)-N-(5-vinil-pirazin-2-il)-propionamid (385 mg, 63%) kao bijelu pjenu: (ES)<sup>+</sup>-HRMS m/e izrač. za C<sub>22</sub>H<sub>27</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S (M+H)<sup>+</sup> 414.1846, pronađeno 414.1849.

Smjesa kalijevog fericijanida (442 mg, 1.34 mmol), kalijevog karbonata (190 mg, 1.37 mmol), i (DHQ)<sub>2</sub>PHAL (8 mg, 0.010 mmol) obrađena je s otopinom vode/tert-butil alkohola (10 mL, 1:1) i miješana na 25°C 5 min. Reakcijska smjesa ohlađena je do 0°C i zatim obrađena s 0.2M otopinom osmij tetroksida u toluenu (20 µL, 0.004 mmol) zatim sa smjesom 3-ciklopentil-2(R)-(4-metansulfonil-3-metil-fenil)-N-(5-vinil-pirazin-2-il)-propionamida (185 mg, 0.447 mmol) u vodi/tert-butil alkoholu (5 mL, 1:1). Rezultirajuća reakcijska smjesa miješana je na 0°C 5 min i zatim na 25°C 5 h. Smjesa je zatim uz miješanje obrađena s etil-acetatom (25 mL) i natrijevim metabisulfitom (150 mg, 0.79 mmol) te je miješanje nastavljeno 30 min. Faze su odvojene, i organski sloj ispran sa zasićenom vodenom otopinom natrijeva klorida (20 mL). Svaka vodena faza je ponovo ekstrahirana s etil-acetatom (25 mL). Kombinirani organski slojevi isušeni su preko natrijeva sulfata, profiltrirani, i koncentrirani *in vacuo*. Flash kromatografija (Merck silikagel 60, 230-400 mesh, 25% etil-acetat/heksan do 100% etil-acetat) dala je 3-ciklopentil-N-[5-1(S),2-dihidroksi-etil]-2(R)-(4-metansulfonil-3-metil)-propionamid (135 mg, 67%) kao bezbojnu pjenu: (ES)<sup>+</sup>-HRMS m/c izrač. za C<sub>22</sub>H<sub>29</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>S (M+H)<sup>+</sup> 448.1901, pronađeno 448.1904.

#### Primjer 59

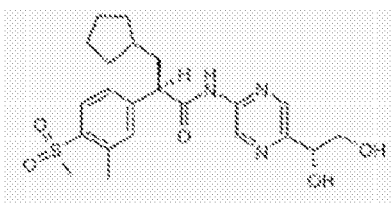
#### 3-Ciklopentil-N-[5-(4-hidroksi-tetrahidro-piran-4-iletinil)-pirazin-2-il]-2(R)-(4-metansulfonil-3-metil-fenil)-propionamid



Smjesa N-(5-bromo-pirazin-2-il)-3-ciklopentil-2(R)-(4-metansulfonil-3-metil-fenil)-propionamida (154 mg, 0.33 mmol), N,N-diizopropiletilamina (0.6 mL, 3.44 mmol), i 4-etinil-tetrahidropiran-4-ola (pripravljenog kao u Primjeru 46, 85 mg, 0.67 mmol) u toluenu (2 mL) obrađena je s diklorobis (trifenilfosfin)paladij(II) paladijem (14 mg, 0.02 mmol) i bakar(I)jodidom (7 mg, 0.0367 mmol). Smjesa je miješana na 25°C 17 h. Reakcijska smjesa je zatim koncentrirana *in vacuo*, i talog razdijeljen s metilen-kloridom (50 mL) i 0.2M vodenom otopinom klorovodične kiseline (25mL) i slojevi odvojeni. Vodena faza ponovo je ekstrahirana s metilen kloridom (25 mL). Svaki organski sloj je ispran sa zasićenom vodenom otopinom natrijeva klorida (1 mL). Kombinirani organski slojevi isušeni su preko natrijeva sulfata, profiltrirani, koncentrirani *in vacuo*. Flash kromatografija (Merck Silikagel 60, 230-400 mesh, gradijent elucije sa smjesama etil-acetata/heksana) dala je 3-ciklopentil-N-[5-(4-hidroksi-tetrahidro-piran-4-iletinil)-pirazin-2-il]-2(R)-(4-metansulfonil-3-metil-fenil)-propionamid (93 mg, 55 %) kao žutu pjenu: (ES)<sup>+</sup>-HRMS m/e izrač. za C<sub>27</sub>H<sub>33</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>S (M+H)<sup>+</sup> 512.2214, pronađeno 512.2219.

#### Primjer 60

#### 3-Ciklopentil-N-[5-1(R),2-dihidroksi-etil]-2(R)-(4-metansulfonil-3-metil)-propionamid

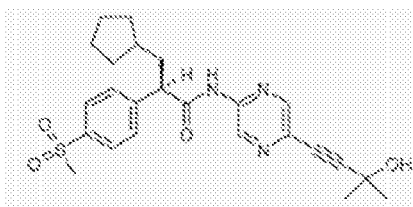


Smjesa kalijevog fericijanida (410 mg, 1.24 mmol), kalijevog karbonata (175 mg, 1.26 mmol), i (DHQD)<sub>2</sub>PHAL (8 mg, 0.010 mmol) obrađena je s otopinom vode/tert-butil alkohola (10 mL, 1:1) i miješana na 25°C 5 min. Reakcijska smjesa ohlađena je do 0°C i zatim obrađena s 0.2M otopinom osmij tetroksida u toluenu (20 µL, 0.004 mmol) zatim sa smjesom 3-ciklopentil-2(R)-(4-metansulfonil-3-metil-fenil)-N-(5-vinil-pirazin-2-il)-propionamida (170 mg, 0.411 mmol) u vodi/tert-butil alkoholu (5 mL, 1:1). Rezultirajuća reakcijska smjesa miješana je na 0°C 5 min i zatim na 25°C 5 h.

Smjesa je zatim uz miješanje obrađena s etil-acetatom (25 mL) i natrijevim metabisulfitom (150 mg, 0.79 mmol) te je miješanje nastavljeno 30 min. Faze su odvojene. Vodena faza razrijeđena je sa zasićenom vodenom otopinom natrijeva klorida (20 mL) i ekstrahirana s etil-acetatom (2 x 25 mL). Svaki organski sloj ispran je sa zasićenom vodenom otopinom natrijeva klorida. Kombinirani organski slojevi isušeni su preko natrijeva sulfata, profiltrirani, i koncentrirani *in vacuo*. Flash kromatografija (Merck silikagel 60, 230-400 mesh, elucija s etil-acetatom/heksanom) dala je 3-ciklopentil-N-[5-1(R),2-dihidroksi-etil]-2(R)-(4-metansulfonyl-3-metil)-propionamid (99 mg, 54%) kao bezbojnu pjenu: (ES)<sup>+</sup>-HRMS m/e izrač. za C<sub>22</sub>H<sub>29</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>S (M+H)<sup>+</sup> 448.1901, pronađeno 448.1900.

### Primjer 61

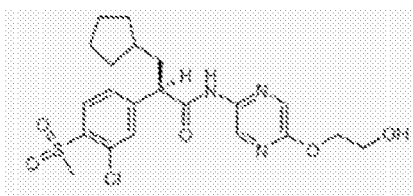
#### 3-Ciklopentil-2(R)-(4-metansulfonyl-fenil)-N-[5-(3-hidroksi-3-metil-but-1-inil)-pirazin-2-il]-propionamid



Smjesa 2(R)-(4-metansulfonyl-fenil)-3-ciklopentil-5-bromo-pirazin-2-il-propionamida (pripremljenog prema Primjeru 3, 226 mg, 0.5 mmol) u toluenu (6 mL) obrađena je s N,N-diizopropiletilaminom (2 mL), 3-hidroksi-3-metilbutinom (84 mg, 1.0 mmol), diklorobis(trifenilfosfin)paladij(II)paladijem (19 mg), i bakar (I) jodidom (9 mg). Smjesa je miješana na 25°C preko noći te je dobiven uljasti crni talog. Bistra otopina na vrhu je dekantirana, i uljasti talog najprije isplahnut s toluenom (8 mL) i zatim s heksanom/etil-acetatom (2 x 8 mL, 8:1). Talog je otopljen u metilen-kloridu i ekstrahiran s metilen-kloridom i 0.2N vodenom otopinom klorovodične kiseline. Organski sloj je ispran sa zasićenom vodenom otopinom natrijeva klorida, isušen preko natrijeva sulfata, profiltriran, i koncentriran *in vacuo*. Flash kromatografija (Merck Silikagel 60, 230-400 mesh, 1/1 etil-acetat/heksan) dala je 3-ciklopentil-2(R)-(4-metansulfonyl-fenil)-N-[5-(3-hidroksi-3-metil-but-1-inil)-pirazin-2-il]-propionamid (100 mg, 44%) kao pahuljičavu krutinu: (ES)<sup>+</sup>-HRMS m/e izrač. za C<sub>24</sub>H<sub>29</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>S (M+H)<sup>+</sup> 456.1952, pronađeno 456.1943.

### Primjer 62

#### 2(R)-(3-Kloro-4-metansulfonyl-fenil)-3-ciklopentil-N-[5-(2-hidroksi-etoksi)-pirazin-2-il]-propionamid



Otopina 5-kloro-pirazin-2-karboksilne kiseline (pripremljena kao u Primjeru 29, 3.15 g, 19.94 mmol) u metilen-kloridu (50 mL) obrađena je s 2-(tetrahidropiran-2-iloksi)etanolom (2.91 g, 19.94 mmol). Otopina je ohlađena do 0°C i zatim obrađena s trietilaminom (5.60 mL, 39.88 mmol) i bis(2-okso-3-oksazolidinil)fosfinskim kloridom (5.07 g, 19.94 mmol). Smjesa je miješana na 0°C 15 min i zatim na 25°C 24 h. Smjesa je ekstrahirana s metilen-kloridom i vodom. Organski sloj je ispran sa zasićenom vodenom otopinom natrijeva klorida, isušen preko natrijeva sulfata, profiltriran, i koncentriran *in vacuo*. Flash kromatografija (Merck Silikagel 60, 230-400 mesh, 2/1 heksan/etil-acetat) dala je 2-(tetrahidro-piran-2-iloksi)-etil ester 5-kloro-pirazin-2-karboksilne kiseline kao bezbojno ulje (3.41 g, 60%).

Otopina 2-(tetrahidropiran-2-iloksi)etanola (5.22 g, 35.77 mmol) u suhom tetrahidrofuranu na 0°C obrađena je s natrijevim hidridom (1.43 g, 35.75 mmol, 60% disperzija u mineralnom ulju koja je prethodno isprana s heksanom). Smjesa je miješana na 0°C 10 min i zatim na 25°C 2 h sve dok se nije potrošio čitav natrijev hidrid. Reakcijska smjesa ohlađena je do 0°C i zatim obrađena s otopinom 2-(tetrahidro-piran-2-iloksi)-etil estera 5-kloro-pirazin-2-karboksilne kiseline (3.41 g, 11.92 mmol) u tetrahidrofuranu (15 mL). Smjesa je miješana na 0°C 20 min i na 25°C preko noći. Reakcijska smjesa postala je tamno obojena, i tankoslojna kromatografija pokazala je potpun utrošak početnog materijala. Reakcijska smjesa je koncentrirana *in vacuo* do suhog. Talog je razrijeđen s vodom (30 mL) i 1N vodenom otopinom natrijeva hidrida (15 mL), i zatim je smjesa zagrijavana na refluksu 2 h. Rezultirajuća otopina razrijeđena je s vodom (30 mL) i zatim ekstrahirana s dietileterom (3 x 30 mL). Vodeni sloj je zakiseljen s 1N vodenom otopinom klorovodične kiseline i zatim ekstrahiran s etil-acetatom. Organski sloj je isušen preko natrijeva sulfata, profiltriran, i koncentriran *in vacuo* kako bi se dobilo ulje (2.11 g). <sup>1</sup>H-NMR je pokazao smjesu 5-[2-(tetrahidro-piran-2-iloksi)-etoksi]-pirazin-2-karboksilne kiseline i nereagirane 2-(tetrahidropiran-2-iloksi)etanola (omjer 1.4/1). To ulje je suspendirano u vodi (20 mL) i zatim je dodana 1N vodena otopina natrijeva hidroksida (6.5 mL) kako bi se podeseo pH na vrijednost od 8.0. Otopina je koncentrirana *in vacuo*, i talog isušen. Rezultirajući materijal suspendiran je u dietil-

eteru i profiltriran kako bi se dobila natrijeva sol 5-[2-(tetrahydro-piran-2-iloksi)-etoksi]-pirazin-2-karboksilne kiseline (1.74 g, 50.3%) kao krutina.

5 Suspenzija natrijeve soli 5-[2-(tetrahydro-piran-2-iloksi)-etoksi]-pirazin-2-karboksilne kiseline (1.72 g, 5.93 mmol) u N,N-dimetilformamidu (20 mL) obrađena je s difenilfosforil azidom (1.40 ml, 6.50 mmol). Reakcijska smjesa je miješana na 25°C preko noći i zatim koncentrirana *in vacuo*. Talog je suspendiran u etil-acetatu, i krutina uklonjena filtracijom. Organski filtrat je ispran s vodom, isušen preko natrijeva sulfata, profiltriran, i koncentrirana *in vacuo* kako bi se dobio acil azid (1.80 g) kao ulje koje je upotrijebljeno bez daljnjeg pročišćavanja. Taj acil azid (1.80 g) obrađen je s benzil alkoholom (0.64 g) u toluenu (15 mL). Smjesa je zagrijavana na 90°C 1 h sve dok nije završeno razvijanje plina.

10 Reakcijska smjesa ohlađena je do 25°C, i očvršćena. Biotage kromatografija (FLASH 40L, silikagel, 2/1 heksan/etil-acetat) dala je benzil ester {5-[2-(tetrahydro-piran-2-il)-etoksi]-pirazin-2-il}-karbaminske kiseline (1.12 g, 51%) kao krutinu.

Otopina benzil estera {5-[2-(tetrahydro-piran-2-il)-etoksi]-pirazin-2-il}-karbaminske kiseline (560 mg, 1.5 mmol) u tetrahidrofuranu (5 mL) i metanola (15 mL) obrađena je s 10% paladijem na aktiviranom ugljiku (110 mg) u metanolu (5 mL). Reakcijska smjesa miješana je pod pozitivnim tlakom plina vodika (balon) na 25°C 2 h, kada je, tankoslojna kromatografija pokazala potpuno uklanjanje zaštitne skupine. Reakcijska smjesa je profiltrirana i koncentrirana *in vacuo* kako bi se dobio 5-[2-(tetrahydro-piran-2-il)-etoksi]-pirazin-2-ilamin kao ulje koje je upotrijebljeno bez pročišćavanja.

Otopina 2(R)-(3-kloro-4-metansulfonil-fenil)-3-ciklopentil-propan kiseline (pripravljene kao u Primjeru 1, 495 mg, 1.5 mmol) u metilen-kloridu (5 mL) obrađena je s oksalil-kloridom (262 µL, 3.0 mmol) i N,N-dimetilformamidom (1 kap). Smjesa je miješana na 25°C 2 h. Reakcijska smjesa je koncentrirana *in vacuo*, i talog isušen *in vacuo* preko noći. Talog je zatim otopljen u benzenu i otapala koncentrirana *in vacuo*. Talog je isušen *in vacuo*. Taj materijal je otopljen u metilen-kloridu (5 mL), ohlađen do 0°C, i zatim obrađen sa smjesom 5-[2-(tetrahydro-piran-2-il)-etoksi]-pirazin-2-ilamina i piridina (240 µL) u metilen-kloridu (7 mL). Ledena kupelj je uklonjena, i otopina miješana na 25°C 2 h.

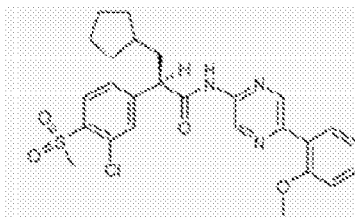
25 Smjesa je ekstrahirana s metilen kloridom i 0.1N vodenom otopinom klorovodične kiseline. Organski sloj je ispran sa zasićenom vodenom otopinom natrijeva klorida, isušen preko natrijeva sulfata, profiltriran, i koncentriran *in vacuo*. Flash kromatografija (Merck silikagel 60, 230-400 mesh, 1.5/1 heksan/etil-acetat) dala je 2(R)-(3-kloro-4-metansulfonil-fenil)-3-ciklopentil-N-[5-(2-tetrahidropiran-2-iloksi)etoksi-pirazin-2-il]-propionamid (594 mg, 72%) kao bijelu pjenu.

Otopina 2(R)-(3-kloro-4-metansulfonil-fenil)-3-ciklopentil-N-[5-(2-tetrahidropiran-2-iloksi)etoksi-pirazin-2-il]-propionamida (300 mg) u metanolu (8 mL) obrađena je s 6N vodenom otopinom klorovodične kiseline (0.2 mL). Smjesa je miješana na 25°C 2 h sve dok početni materijal nije potrošen. Otopina je koncentrirana *in vacuo*, i talog ekstrahiran s etil-acetatom i zasićenom vodenom natrijeva hidrogenkarbonata. Organski sloj je isušen preko natrijeva sulfata, profiltriran, i koncentriran *in vacuo* kako bi se dobio 2(R)-(3-kloro-4-metansulfonil-fenil)-3-ciklopentil-N-[5-(2-hidroksi-etoksi)-pirazin-2-il]-propionamid (254 mg, 100%) kao bijelu pjenu: (ES)<sup>-</sup>-HRMS m/e izrač. za C<sub>21</sub>H<sub>26</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S (M+H)<sup>+</sup> 468.1355, pronađeno 468.1339.

### Primjer 63

#### 2(R)-(3-Kloro-4-metansulfonil-fenil)-3-ciklopentil-N-[5-(2-metoksifenil)-pirazin-2-il]-propionamid

40

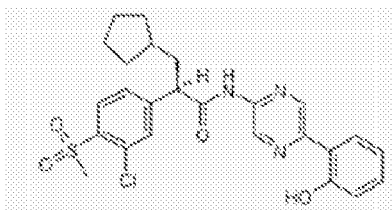


Otopina 2-amino-5-bromopirazina (1.16 g, 6.67 mmol) i 2-metoksifenilboronske kiseline (1.17 g, 7.70 mmol) u N,N-dimetilformamidu (15 mL) obrađena je s tetrakis (trifenilfosfin)paladijem(0) (193 mg, 0.17 mmol) i kalijevim karbonatom (1.87 g, 13.34 mmol). Smjesa je zagrijavana na 110°C preko noći. Reakcijska smjesa je ekstrahirana s kloroformom i vodom. Organski sloj je ispran sa zasićenom vodenom otopinom natrijeva klorida, isušen preko natrijeva sulfata, profiltriran, i koncentriran *in vacuo*. Biotage kromatografija (FLASH 40S, silikagel, 2/1 etil-acetat/heksan (omjer 2/1) dala je 5-(2-metoksi-fenil)-pirazin-2-ilamin (210 mg, 16%).

Otopina 2(R)-(3-kloro-4-metansulfonil-fenil)-3-ciklopentil-propan kiseline (pripravljene kao u Primjeru 1, 343 mg, 1.04 mmol) u metilen-kloridu (5 mL) obrađena je s oksalil-kloridom (182 µL, 2.08 mmol) i N,N-dimetilformamidom (1 kap). Smjesa je miješana na 25°C 2 h. Reakcijska smjesa je koncentrirana *in vacuo*, i talog isušen *in vacuo* preko noći. Talog je zatim otopljen u benzenu i otapala koncentrirana *in vacuo*. Talog je isušen *in vacuo*. Taj materijal je otopljen u metilen-kloridu (5 mL), ohlađen do 0°C, i zatim obrađen sa smjesom 5-(2-metoksi-fenil)-pirazin-2-ilamina i piridina (130 µL) u metilen-kloridu (10 mL). Ledena kupelj je uklonjena, i otopina miješana na 25°C preko noći. Smjesa je ekstrahirana s metilen-kloridom i 0.3 N vodenom otopinom klorovodične kiseline. Organski sloj je ispran sa zasićenom

vodenom otopinom natrijeva klorida, isušen preko natrijeva sulfata, profiltriran, i koncentriran *in vacuo*. Flash kromatografija (Merck silikagel 60, 230-400 mesh, 2/1 heksan/etil-acetat) dala je 2(R)-(3-kloro-4-metansulfonil-fenil)-3-ciklopentil-N-[5-(2-metoksifenil)-pirazin-2-il]-propionamid (378 mg, 71%) kao sivobijelu pjenu: (ES)<sup>+</sup>- HRMS m/e izrač. za C<sub>26</sub>H<sub>28</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>4</sub>S (M+H)<sup>+</sup> 514.1562, pronađeno 514.1547.

5

**Primjer 64****2(R)-(3-Kloro-4-metansulfonil-fenil)-3-ciklopentil-N-[5-(2-hidroksifenil)-pirazin-2-il]-propionamid**

10

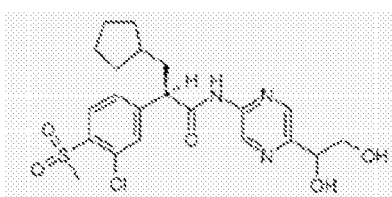
U svaku od 8 mikrovalnih cjevčica dodan je 2-amino-5-bromopirazin (174 mg, 1.00 mmol), 2-hidroksifenilboronska kiselina (151 mg, 1.10 mmol), acetonitril (3 mL), diklorobis (trifenilfosfin)paladij (II) (36 mg, 0.05 mmol), i 1M vodena otopina natrijeva hidrogenkarbonata (1 mL). 8 cjevčica je mikrovalno zagrijano na 150°C 15 min. Reakcijska smjesa je ohlađena i zatim ulivena u otopinu etil-acetata i vode. Organski sloj je ispran sa zasićenom vodenom otopinom natrijeva klorida, isušen preko natrijeva sulfata, profiltriran, i koncentriran *in vacuo*. Talog je otopljen u vrućem metanolu (100 mL). Otopina metanola je koncentrirana *in vacuo* sve dok nije opažen talog. Talog je profiltriran. Filtrat je dalje koncentriran i profiltriran kako bi se dobio 5-(2-hidroksi-fenil)-pirazin-2-ilamin (478 mg, 32%) kao krutina.

15

20

Otopina 2(R)-(3-kloro-4-metansulfonil-fenil)-3-ciklopentil-propan kiseline (pripravljene kao u Primjeru 1, 330 mg, 1.0 mmol) u metilen-kloridu (5 mL) obrađena je s oksalil-kloridom (175 μL, 2.0 mmol) i N,N-dimetilformamidom (1 kap). Smjesa je miješana na 25°C 2 h. Reakcijska smjesa je koncentrirana *in vacuo*, i talog isušen *in vacuo*. Talog je zatim otopljen u benzenu, i otapala koncentrirana *in vacuo*. Talog je isušen *in vacuo*. Taj materijal je otopljen u metilen-kloridu (5 mL), ohlađen do 0°C, i zatim obrađen sa smjesom 5-(2-hidroksi-fenil)-pirazin-2-ilamina i piridina (125 μL) u metilen-kloridu (10 mL). Ledena kupelj je uklonjena, i otopina miješana na 25°C preko noći. Smjesa je ekstrahirana s metilen kloridom i 0.3N vodenom otopinom klorovodične kiseline. Organski sloj je ispran sa zasićenom vodenom otopinom natrijeva klorida, isušen preko natrijeva sulfata, profiltriran, i koncentriran *in vacuo*. Flash kromatografija (Merck Silikagel 60, 230-400 mesh, 2/1 heksan/etil-acetat) dala je 2(R)-(3-kloro-4-metansulfonil-fenil)-3-ciklopentil-N-[5-(2-hidroksifenil)-pirazin-2-il]-propionamid (256 mg, 51%) kao sivobijela pjena: (ES)<sup>+</sup>- HRMS m/e izrač. za C<sub>25</sub>H<sub>26</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>4</sub>S (M+H)<sup>+</sup> 500.1406, pronađeno 500.1395.

30

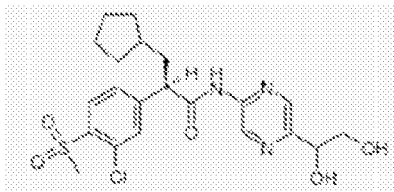
**Primjer 65****2(R)-(3-Kloro-4-metansulfonil-fenil)-3-ciklopentil-N-[5-(1,2-dihidroksi-etil)-pirazin-2-il]-propionamid**

35

Otopina N-metil morfolin oksida (27 mg, 0.23 mmol) i 0.2 M otopine osmijeva tetroksida u toluenu (5 μL, 0.001 mmol) u acetonu (0.5 mL) i vodi (0.5 mL) obrađena je s 2(R)-(3-kloro-4-metansulfonil-fenil)-3-ciklopentil-N-(5-vinil-pirazin-2-il)-propionamidom (pripravljenim kao u Primjeru 54, 50 mg, 0.115 mmol). Dodane su dvije kapi tetrahydrofurana kako bi se potpuno otopio supstrat, i rezultirajuća smjesa miješana na 25°C preko noći. Reakcijska smjesa je koncentrirana *in vacuo*, i talog obrađen s vodom (10 mL) i metilen-kloridom (25 mL). Organska faza je isprana s 1 N vodenom otopinom klorovodične kiseline (10 mL), i svaka vodena faza ekstrahirana s malim obrokom metilen-klorida. Kombinirani organski slojevi isušeni su preko natrijeva sulfata, profiltrirani, i koncentrirani *in vacuo*. Biotage kromatografija (FLASH 12M, silikagel, etil-acetat) dala je 2(R)-(3-kloro-4-metansulfonil-fenil)-3-ciklopentil-N-[5-(1,2-dihidroksi-etil)-pirazin-2-il]-propionamid (48 mg) kao bezbojnu pjenu: (ES)<sup>+</sup>-HRMS m/e izrač. za C<sub>21</sub>H<sub>26</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>S (M+H)<sup>+</sup> 468.1355, pronađeno 468.1357.

45



**Primjer 66****2(R)-(3-Kloro-4-metansulfonil-fenil)-3-ciklopentil-N-[5-(1(S),2-dihidroksi-2-metil-propil)-pirazin-2-il]-propionamid**

5

Suspencija magnezija (2.64 g, 110 mmol) u suhom tetrahidrofuranu (60 mL) obrađena je s malom količinom joda i zatim je u nekoliko obroka dodan 1-bromo-2-metilpropen (13.5 g, 100 mmol) u tetrahidrofuranu (30 mL). Smjesa je zagrijavana na refluksu 3 min. Smjesa je ohlađena do 25°C i zatim obrađena s jodometanom (0.2 mL, 3.0 mmol). Reakcijska smjesa je miješana na 25°C 30 min i zatim zagrijavana na refluksu 2 h sve dok se nije potrošio čitav magnezij. Smjesa je ohlađena do 25°C i zatim obrađena s otopinom tributilkositar klorida (27 mL, 100 mmol) u tetrahidrofuranu (30 mL). Smjesa je zagrijavana na refluksu 19 h i zatim ohlađena do 25°C. Otopina je ekstrahirana s dietil-eterom i zasićenom vodenom otopinom amonijeva klorida. Organski sloj je isušen preko natrijeva sulfata, profiltriran, i koncentriran *in vacuo* kako bi se dobio izobuteniltri-*n*-butilkositar (31.95 g) kao sirovo ulje. Podaci <sup>1</sup>H-NMR sirovog ulja pokazali su 58% čistoću željenog izobuteniltri-*n*-butilkositra.

15

Smjesa sirovog izobuteniltri-*n*-butilkositra (6.90 g, 58% čistoća), 2-amino-5-bromopirazina (1.92 g, 11 mmol), i N,N-diizopropiletilamina (5 mL) u N,N-dimetilformamidu (50 mL) obrađena je s litijevim kloridom (2.0 g) i tetrakis (trifenilfosfin)paladijem (0) (381 mg, 0.33 mmol). Smjesa je miješana na 130°C 4 h, kada je tankoslojna kromatografija pokazala potpuni utrošak početnog materijala. Smjesa je koncentrirana *in vacuo*. Talog je obrađena sa zasićenom otopinom kalijevog fluorida i zatim ekstrahirana s etil-acetatom. Organski sloj je ispran sa zasićenom vodenom otopinom natrijeva klorida, isušen preko natrijeva sulfata, profiltriran, i koncentriran *in vacuo*. Flash kromatografija (Merck Silikagel 60, 230-400 mesh, 1.5/1 heksan/etil-acetat) dala je 2-amino-5-(2,2-dimetilvinil)-pirazin (420 mg, 26%).

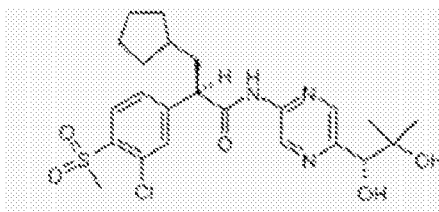
20

Otopina 2(R)-(3-kloro-4-metansulfonil-fenil)-3-ciklopentil-propan kiseline (pripravljene kao u Primjeru 1, 930 mg, 2.82 mmol) u metilen-kloridu (10 mL) obrađena je s oksalil-kloridom (490 μL, 5.64 mmol) i N,N-dimetilformamidom (1 kap). Smjesa je miješana na 25°C 2 h. Reakcijska smjesa je koncentrirana *in vacuo*, i talog isušen *in vacuo*. Talog je zatim otopljen u benzenu, i otapala koncentrirana *in vacuo*. Talog je isušen *in vacuo*. Taj materijal je otopljen u metilen-kloridu (10 mL), ohlađen do 0°C, i zatim obrađen sa smjesom 2-amino-5-(2,2-dimetilvinil)-pirazina (420 mg, 2.82 mmol) i piridina (340 μL) u metilen-kloridu (10 mL). Ledena kupelj je uklonjena, i otopina miješana na 25°C preko noći. Smjesa je ekstrahirana s metilen kloridom i 0.1N vodenom otopinom klorovodične kiseline. Organski sloj je ispran sa zasićenom vodenom otopinom natrijeva klorida, isušen preko natrijeva sulfata, profiltriran, i koncentriran *in vacuo*. Flash kromatografija (Merck Silikagel 60, 230-400 mesh, 2/1 heksan/etil-acetat) dala je 2(R)-(3-kloro-4-metansulfonil-fenil)-3-ciklopentil-N-[5-(2-metilpropenil)-pirazin-2-il]-propionamid (1.10 g, 85%) kao svijetložuta pjena.

30

Smjesa kalijevog fericijanida (738 mg, 2.24 mmol), kalijevog karbonata (310 mg, 2.24 mmol), i (DHQ)<sub>2</sub>PHAL (11.7 mg, 0.015 mmol) obrađena je s otopinom vode/*tert*-butil alkohola (15 mL, 1:1) i miješana na 25°C kako bi se dobila bistra otopina. Reakcijska smjesa zatim je obrađena s 0.2M otopinom osmijeva tetroksida u toluenu (37.4 μL). Reakcijska smjesa ohlađena je do 0°C i zatim obrađena s 2(R)-(3-kloro-4-metansulfonil-fenil)-3-ciklopentil-N-[5-(2-metilpropenil)-pirazin-2-il]-propionamidom (345 mg, 0.748 mmol) zatim je dodan metan sulfonamid (71 mg, 0.747 mmol). Smjesa je miješana na 0°C 18 h sve dok je reagirao olefin. Smjesa je razrijeđena s etil-acetatom (30 mL) i obrađena s natrijevim sulfitom (1.0 g). Otopina je ekstrahirana s etil-acetatom i vodom. Organski sloj je isušen preko natrijeva sulfata, profiltriran, i koncentriran *in vacuo*. Flash kromatografija (Merck Silikagel 60, 230-400 mesh, 1/5 heksan/etil-acetat) dala je 2(R)-(3-kloro-4-metansulfonil-fenil)-3-ciklopentil-N-[5-(1(S),2-dihidroksi-2-metil-propil)-pirazin-2-il]-propionamid (255 mg, 69%) kao sivobijelu pjenu: (ES)<sup>+</sup>- HRMS m/c izrač. za C<sub>23</sub>H<sub>30</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>5</sub>S (M+H)<sup>+</sup> 496.1668, pronađeno 496.1657.

45

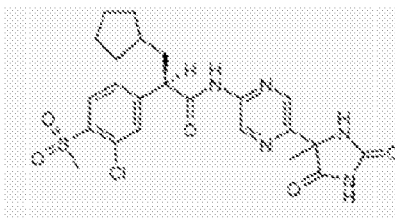
**Primjer 67****2(R)-(3-Kloro-4-metansulfonil-fenil)-3-ciklopentil-N-[5-(1(R),2-dihidroksi-2-metil-propil)-pirazin-2-il]-propionamid**

50

Smjesa kalijevoeg fericijanida (738 mg, 2.24 mmol), kalijeva karbonata (310 mg, 2.24 mmol), i (DHQD)<sub>2</sub>PHAL (11.7 mg, 0.015 mmol) obrađena je s otopinom vode/*tert*-butil alkohola (15 mL, 1:1) i miješana na 25°C tako da se dobije bistra otopina. Reakcijska smjesa zatim je obrađena s 0.2M otopine osmij tetroksida u toluenu (37.4 µL). Reakcijska smjesa ohladena je do 0°C i zatim je obrađena s 2(R)-(3-kloro-4-metansulfonil-fenil)-3-ciklopentil-N-[5-(2-metilpropenil)-pirazin-2-il]-propionamidom (pripremljenim kao u Primjeru 66, 345 mg, 0.748 mmol), za čime je slijedilo dodavanje metan sulfonamida (71 mg, 0.747 mmol). Smjesa je miješana na 0°C tijekom 18 sati dok sav olefin nije reagirao. Smjesa je ekstrahirana s etil acetatom i vodom. Organski sloj isušen je preko natrijeva sulfata, profiltriran i koncentriran *in vacuo*. Flash kromatografija (Merck silikagel 60, 230-400 mesh, 1/5 heksani/etil acetat) dala je 2(R)-(3-kloro-4-metansulfonil-fenil)-3-ciklopentil-N-[5-(1(R),2-dihidroksi-2-metil-propil)-pirazin-2-il]-propionamid (328 mg, 89%) kao sivobijelu pjenu: (ES)<sup>+</sup>-HRMS m/e izrač. za C<sub>23</sub>H<sub>30</sub>ClN<sub>5</sub>O<sub>5</sub>S (M+H)<sup>+</sup> 496.1668, pronađeno 496.1654.

### Primjer 68

#### 2(R)-(3-Kloro-4-metansulfonil-fenil)-3-ciklopentil-N-[5-(4-metil-2,5-dioekso-imidazolidin-4-il)-pirazin-2-il]-propionamid



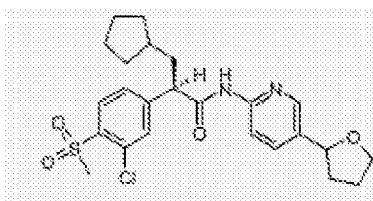
Suspencija N-(5-acetil-pirazin-2-il)-2,2-dimetil-propionamida (pripremljenog kao u Primjeru 28, 884 mg, 4.0 mmol) u etanolu (32 mL) zagrijavana je da se dobije bistra otopina n. Reakcijska smjesa zatim je obrađena s natrijevim cijanidom (294 mg, 6.0 mmol) i amonijevim karbonatom (1.54 g, 16 mmol) nakon čega je slijedilo dodavanje vode (32 mL). Smjesa je miješana je na 65°C tijekom 18 h. Reakcijska smjesa neutralizirana je s 1N vodene klorovodične kiseline kako bi se pH podesio na oko 3.0. Rezultirajuća smjesa je ekstrahirana s etil acetatom. Organski sloj je ispran zasićenom vodenom otopinom natrijeva klorida, isušen preko natrijeva sulfata, profiltriran, i koncentriran *in vacuo* čime se dobiva 2,2-dimetil-N-[5-(4-metil-2,5-dioekso-imidazolidin-4-il)-pirazin-2-il]propionamid (1.16 g, 100%) kao sivobijela krutina.

Suspencija 2,2-dimetil-N-[5-(4-metil-2,5-dioekso-imidazolidin-4-il)-pirazin-2-il]-propionamida (1.16 g, 4.0 mmol) u metanolu (30 mL) obrađena je s 1N vodene otopine natrijeva hidroksida (15 mL). Smjesa je zagrijavana na 65° C tijekom 4 h i na 25°C preko noći. Smjesa je koncentrirana *in vacuo*, i talog je isušen *in vacuo* preko noći čime je dobivena sirova krutina. Taj kruti materijal suspendiran je u smjesi etil acetata i metanola (100 mL, 1:1) i blago zagrijavan. Smjesa je profiltrirana, a filtrate je koncentriran *in vacuo*. Biotage kromatografija (FLASH 40L, silikagel, 10% do 30% metanol/etil acetat) dala je 5-(5-amino-pirazin-2-il)-5-metil-imidazolidin-2,4-dion (841 mg, 100%) kao krutinu.

Otopina 2(R)-(3-kloro-4-metansulfonil-fenil)-3-ciklopentil-propan kiseline (pripremljene kao u Primjeru 1, 200 mg, 0.606 mmol) u metilen kloridu (5 mL) obrađena je s oksalil kloridom (116 µL, 1.212 mmol) i *N,N*-dimetilformamidom (1 kap). Smjesa je miješana na 25°C tijekom 1 h. Reakcijska smjesa je koncentrirana *in vacuo*, i talog je isušen *in vacuo*. Talog je zatim otopljen u benzenu, i otapala su koncentrirana *in vacuo*. Talog je isušen *in vacuo*. Taj materijal je otopljen u metilen kloridu (5 mL), ohlađen do 0°C, i onda obrađen smjesom 5-(5-amino-pirazin-2-il)-5-metil-imidazolidin-2,4-diona (150 mg, 0.727 mmol) i piridina (98 µL) u metilen kloridu (1 mL) i dimetil sulfoksidu (1 mL). Ledena kupelj je uklonjena, a otopina miješana na 25°C preko noći. Reakcijska smjesa je koncentrirana *in vacuo* i onda ekstrahirana s etil acetatom i s 0.1 N vodene otopine klorovodične kiseline. Organski sloj je ispran sa zasićenom vodenom otopinom natrijeva klorida, isušen preko natrijeva sulfata, profiltriran i koncentriran *in vacuo*. Flash kromatografija (Merck silikagel 60, 230-400 mesh, 1/4 heksani/etil acetat) dala je 2(R)-(3-kloro-4-metansulfonil-fenil)-3-ciklopentil-N-[5-(4-metil-2,5-dioekso-imidazolidin-4-il)-pirazin-2-il]-propionamid (82 mg, 26%) kao svijetložutu krutinu: (ES)<sup>+</sup>-HRMS m/e izrač. za C<sub>23</sub>H<sub>26</sub>ClN<sub>5</sub>O<sub>5</sub>S (M+H)<sup>+</sup> 520.55221416, pronađeno 520.1403.

### Primjer 69

#### 2(R)-(3-Kloro-4-metansulfonil-fenil)-3-ciklopentil-N-[5-(tetrahidro-furan-2-il)-piridin-2-il]-propionamid



Otopina 2-amino-5-bromopiridina (5.00 g, 28.90 mmol) otopljena je u tetrahydrofuranu (80 mL), ohladena do  $-78^{\circ}\text{C}$ , i zatim obrađena s 2.5M otopinom *n*-butilitija u heksanima (11.68 mL, 29.19 mmol). Rezultirajuća reakcijska smjesa miješana je 1 h, u koje vrijeme je otopina 1,2-bis(klorodimetilsilil)etana (6.22 g, 28.90 mmol) u tetrahydrofuranu (15 mL) dodana reakciji kap po kap. Reakcijska smjesa miješana je još 90 min na  $-78^{\circ}\text{C}$  i zatim je obrađena s još jednim obrokom 2.5 M otopine *n*-butilitija u heksanima (11.68 mL, 29.19 mmol). Reakcija je polagano zagrijana do  $25^{\circ}\text{C}$  gdje je miješana tijekom 2 h. Reakcija je zatim ugašena dodavanjem zasićene vodene otopine natrijeva klorida (50 mL) i onda ekstrahirana s dietil eterom (2 x 200 mL). Kombinirani organski slojevi isušeni su preko magnezijeva sulfata, profiltrirani, i koncentrirani *in vacuo*. Kugelrohr destilacija na  $125\text{--}135^{\circ}\text{C}$  pri 0.5 mm Hg dala je 5-bromo-2-(2,2,5,5-tetrametil-[1,2,5] azadisilolidin-1-il)-piridin (5.38 g, 59%) kao bijelu krutinu: tt  $50.4\text{--}55.8^{\circ}\text{C}$ .

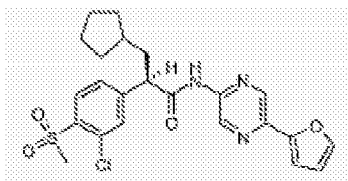
Smjesa 2,3-dihydrofurana (1.40 g, 19.97 mmol) i benzen sulfinske kiseline (3.12 g, 21.97 mmol) u metilen kloridu (80 mL) miješana je na  $25^{\circ}\text{C}$  tijekom 2 h. Reakcija je onda prenesena na separacijski lijevak te isprana zasićenom vodenom otopinom natrijeva karbonata (15 mL). Organski sloj je isušen preko natrijeva sulfata, profiltriran, i koncentriran *in vacuo*. Rezultirajuća krutina zatim je rekristalizirana primjenom dietil etera/petrol etera čime je dobiven 2-benzenesulfonyl-tetrahydro-furan kao bijela krutina: tt  $55.9\text{--}56.8^{\circ}\text{C}$ .

Otopina 5-bromo-2-(2,2,5,5-tetrametil-[1,2,5] azadisilolidin-1-il)-piridina (1.26 g, 3.99 mmol) u tetrahydrofuranu (6 mL) na  $-78^{\circ}\text{C}$  obrađena je kap po kap s 1.7 M otopinom *tert*-butilitija u pentanu (4.93 mL, 8.39 mmol) i onda je miješana 10 min. Reakcijska smjesa zatim je obrađena s cinkovim bromidom (539 mg, 2.39 mmol) i dietil eterom magnezijeva bromida (1.03 g, 3.99 mmol), i reakcijska smjesa puštena je da se zagrije do  $25^{\circ}\text{C}$  gdje je miješana 30 min. Ta otopina zatim je obrađena s 2-benzencsulfonyl-tetrahydrofuranom (424 mg, 1.99 mmol) u tetrahydrofuranu (10 mL) i reakcija je miješana na  $25^{\circ}\text{C}$  tijekom 20 h. Reakcija je zatim ugašena sa zasićenom vodenom otopinom amonijeva klorida (10 mL) i zatim ekstrahirana s etil acetatom (3 x 15 mL). Kombinirani organski slojevi isušeni su preko natrijeva sulfata, profiltrirani, i koncentrirani *in vacuo*. Biotage kromatografija (FLASH 40S, silikagel, 95/5 metilene klorid/metanol) dala je neseeparabilnu smjesu 5-(tetrahydro-furan-2-il)-piridin-2-ilamina i 2-aminopiridina (227 mg) kao voštanu krutinu.

Otopina 2(R)-(3-kloro-4-metansulfonyl-fenil)-3-ciklopentil-propan kiseline (pripravljene kao u Primjeru 1, 250 mg, 0.76 mmol) u metilen kloridu (5 mL) ohladena je do  $0^{\circ}\text{C}$  i zatim obrađena s 2.0 M otopinom oksalil klorida u metilen kloridu (435  $\mu\text{L}$ , 0.87 mmol) i *N,N*-dimetilformamidu (1 kap). Reakcijska smjesa miješana je na  $0^{\circ}\text{C}$  tijekom 30 min i onda koncentrirana *in vacuo*. Rezultirajuće ulje otopljeno je u tetrahydrofuranu (2 mL) na  $25^{\circ}\text{C}$  i zatim je obrađeno kap po kap s otopinom neseeparabilne smjese 5-(tetrahydrofuran-2-il)-piridin-2-ilamina i 2-aminopiridina (224 mg, 1.36 mmol) i 2,6-lutidina (263  $\mu\text{L}$ , 2.27 mmol) u tetrahydrofuranu (3 mL) pomoću lijevka za dodavanje. Rezultirajuća oblačna otopina zatim je miješana preko noći 16 h na  $25^{\circ}\text{C}$ . Nakon tog vremena, reakcija je razrijeđena je s vodom (10 mL) i onda ekstrahirana s metilen kloridom (3 x 25 mL). Kombinirani organski slojevi isušeni su preko natrijeva sulfata, profiltrirani i koncentrirani *in vacuo*. Biotage kromatografija (FLASH 12M, silikagel, 65/35 do 50/50 heksani/etil acetat) dala je 2(R)-(3-kloro-4-metansulfonyl-fenil)-3-ciklopentil-N-[5-(tetrahydro-furan-2-il)-piridin-2-il]-propionamid (86 mg, 24%) kao bijelu pjenu: (ES)<sup>+</sup>-HRMS *m/e* izrač. za  $\text{C}_{24}\text{H}_{29}\text{ClN}_2\text{O}_4\text{S}$  (M+H)<sup>+</sup> 477.1610, pronađeno 477.1616.

#### Primjer 70

#### 2(R)-(3-Kloro-4-metansulfonyl-fenil)-3-ciklopentil-N-(5-furan-2-il-pirazin-2-il)-propionamid



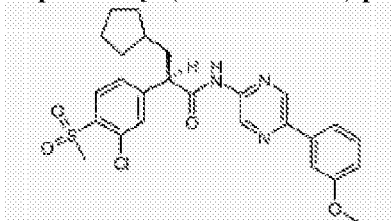
Otopina 2-amino-5-bromopirazina (500 mg, 2.87 mmol) u *N,N*-dimetilformamidu (15mL) obrađena je s tetrakis (trifenilfosfin) paladijem(0) (66 mg, 0.06 mmol), *N,N*-diizopropiletilaminom (1.25 mL, 7.18 mmol), litijevim kloridom (426 mg, 10.06 mmol) i 2-(tributilstani)l-furanom (905  $\mu\text{L}$ , 2.87 mmol). Rezultirajuća reakcijska smjesa zagrijavana je na  $120^{\circ}\text{C}$  tijekom 4 h. Nakon tog vremena, reakcija je ohladena do  $25^{\circ}\text{C}$ , obrađena sa zasićenom otopinom kalijeva fluorida (10 mL), i onda miješana na  $25^{\circ}\text{C}$  preko noći 16 h. Otopina je zatim razrijeđena s metilen kloridom (25 mL) i ekstrahirana s metilen kloridom (3 x 15 mL). Kombinirani organski slojevi isušeni su preko natrijeva sulfata, profiltrirani, i koncentrirani *in vacuo*. Biotage kromatografija (FLASH 40S, silikagel, 98/2 do 96/4 metilen klorid/metanol) dala je 5-furan-2-il-pirazin-2-ilamin (356 mg, 77%) kao smeđu krutinu: tt  $80.2\text{--}83.8^{\circ}\text{C}$ .

Otopina 2(R)-(3-kloro-4-metansulfonyl-fenil)-3-ciklopentil-propan kiseline (pripravljene kao u Primjeru 1, 125 mg, 0.38 mmol) u metilen kloridu (2.5 mL) ohladena do  $0^{\circ}\text{C}$  obrađena je s 2.0 M otopine oksalil klorida u metilen kloridu (217  $\mu\text{L}$ , 0.44 mmol) i *N,N*-dimetilformamidu (1 kap). Reakcijska smjesa miješana je na  $0^{\circ}\text{C}$  tijekom 30 min, koncentrirana *in vacuo*, i azeotropirana s toluenom (2 mL) dva puta. Rezultirajuće ulje tada je otopljeno u tetrahydrofuranu (1 mL) na  $25^{\circ}\text{C}$ . Ta otopina zatim je obrađena kap po kap s 5-furan-2-il-pirazin-2-ilaminom (91 mg, 0.57 mmol) i 2,6-lutidinom

(66  $\mu$ L, 0.57 mmol) u tetrahidrofuranu (1.5 mL) putem adicijskog lijevka. Rezultirajuća oblačna otopina miješana je zatim preko noći tijekom 16 h na 25° C. Poslije tog vremena, reakcija je razrijeđena s vodom (10 mL) i onda ekstrahirana s metilen kloridom (3 x 25 mL). Kombinirani organski slojevi isušeni su preko natrijeva sulfata, profiltrirani, i koncentrirani *in vacuo*. Biotage kromatografija (FLASH 12M, silikagel, 80/20 do 60/40 heksani/etil acetat) dala je 2(R)-(3-kloro-4-metansulfonil-fenil)-3-ciklopentil-N-(5-furan-2-il-pirazin-2-il)-propionamid (124 mg, 69%) kao žutu pjenu: (ES)<sup>+</sup>-HRMS m/e izrač. za C<sub>23</sub>H<sub>24</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>4</sub>S (M+H)<sup>+</sup> 474.1249, pronađeno 474.1254.

### Primjer 71

#### 2(R)-(3-Kloro-metansulfonil-fenil)-3-ciklopentil-N-[5-(3-metoksi-fenil)-pirazin-2-il]-propionamid

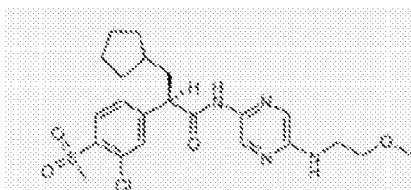


Dušik je u mjehurićima propušan kroz otopinu 3-metoksifenil boronske kiseline (393 mg, 2.59 mmol), 2-amino-5-bromopirazina (300 mg, 1.72 mmol), natrijeva karbonata (603 mg, 5.69 mmol), dimetoksietana (10 mL) i vode (3 mL) tijekom 15 min. nakon tog vremena, otopina je obrađena s diklorobis(trifenilfosfin) paladijem II (121 mg, 0.17 mmol), i rezultirajuća reakcijska smjesa zagrijavana je na 90°C tijekom 2 dana. Reakcija je zatim izlivena u vodu (50 mL) i ekstrahirana s etil acetatom (3 x 50 mL). Kombinirani organski slojevi isušeni su preko magnezijeva sulfata, profiltrirani, i koncentrirani *in vacuo*. Biotage kromatografija (FLASH 40S, silikagel, 40/60 heksani/etil acetat) dala je 5-(3-metoksi-fenil)-pirazin-2-ilamin (218 mg, 63%) kao svijetložutu krutinu: tt 113.2-115.5°C; EI-HRMS m/e izrač. za C<sub>11</sub>H<sub>11</sub>N<sub>3</sub>O (M<sup>+</sup>) 201.0902, pronađeno 201.0905.

Otopina 2(R)-(3-kloro-4-metansulfonil-fenil)-3-ciklopentil-propan kiseline (pripravljene kao u Primjeru 1, 300 mg, 0.91 mmol) u metilen kloridu (15 mL) ohlađena do 0°C obrađena je s 2.0 M otopine oksalil klorida u metilen kloridu (522  $\mu$ L, 1.04 mmol) i *N,N*-dimetilformamidom (1 kap). Reakcijska smjesa miješana je na 0°C tijekom 30 min, koncentrirana *in vacuo*, i azeotropirana s metilen kloridom (2 mL) dvaput. Rezultirajuće ulje otopljeno je u tetrahidrofuranu (5 mL) na 25°C i zatim obrađeno kap po kap s otopinom 5-(3-metoksi-fenil)-pirazin-2-ilamina (201 mg, 1.00 mmol) i 2,6-lutidina (126  $\mu$ L, 1.09 mmol) un tetrahidrofuranu (6 mL) putem lijevka za dodavanje. Rezultirajuća oblačna otopina tada je miješana preko noći 16 h na 25°C. Nakon tog vremena, reakcija je razrijeđena s vodom (10 mL) i onda ekstrahirana s metilen kloridom (3 x 25 mL). Kombinirani organski slojevi isušeni su preko natrijeva sulfata, profiltrirani, i koncentrirani *in vacuo*. Biotage kromatografija (FLASH 40S, silikagel, 75/25 do 60/40 heksani/etil acetat) dala je 2(R)-(3-kloro-metansulfonil-fenil)-3-ciklopentil-N-[5-(3-metoksi-fenil)-pirazin-2-il]-propionamid (388 mg, 83%) kao svijetložutu pjenu: (ES)<sup>+</sup>-HRMS m/e izrač. za C<sub>26</sub>H<sub>28</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>4</sub>S (M+H)<sup>+</sup> 514.1562, pronađeno 514.1567.

### Primjer 72

#### 2(R)-(3-Kloro-4-metansulfonil-fenil)-3-ciklopentil-N-[5-(2-metoksi-etilamino)-pirazin-2-il]-propionamid



Smjesa 2-bromo-5-nitropirazina (500 mg, 2.45 mmol) i 2-metoksietilamina (276 mg, 3.67 mmol) u metanolu (15 mL) miješana je na 25°C tijekom 5 h. Nakon tog vremena, reakcija je koncentrirana *in vacuo*. Biotage kromatografija (FLASH 40S, silikagel, 40/60 do 20/80 heksani/etil acetat) dala je (2-metoksi-etil)-(5-nitro-pirazin-2-il)-amin (291 mg, 60%) kao žutu krutinu: tt 116.0-117.3° C; EI- HRMS m/e izrač. za C<sub>7</sub>H<sub>10</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub> (M<sup>+</sup>) 198.0753, pronađeno 198.0751.

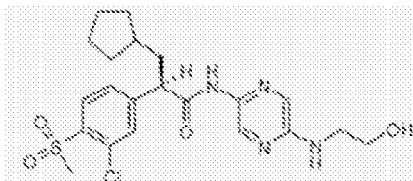
Otopina(2-metoksi-etil)-(5-nitro-pirazin-2-il)-amina (290 mg, 1.46 mmol) u etil acetatu (25 mL) obrađena je s 10% paladijem na aktiviranom ugljiku (40 mg). Reakcijska smjesa tada je stavljena na Parrovu tresilicu pod atmosferom vodika od 50 psi tijekom 4 h. Katalizator je onda odfiltriran kroz sloj dijatomejske zemlje, i sloj dijatomejske zemlje tada je dobro ispran s etil acetatom. Filtrat je tada koncentriran *in vacuo*. Biotage kromatografija (FLASH 12M, silikagel, 98/2 do 95/5 metilen klorid/metanol) dala je N-(2-metoksi-etil)-pirazin-2,5-diamin (198 mg, 80%) kao narančastu krutinu: EI-HRMS m/e izrač. za C<sub>7</sub>H<sub>12</sub>N<sub>4</sub>O(M<sup>+</sup>) 168.1011, pronađeno 168.1018.

Otopina 2(R)-(3-kloro-4-metansulfonil-fenil)-3-ciklopentil-propan kiseline (pripravljene kao u Primjeru 1, 325 mg, 0.33 mmol) u metilen kloridu (15 mL) ohlađena do 0° C obrađena je s 2.0 M otopine oksalil klorida u metilen kloridu (565

μL, 1.13 mmol) i *N,N*-dimetilformamidu (1 kap). Reakcijska smjesa miješana je na 0°C tijekom 30 min, koncentrirana *in vacuo*, i azeotropirana s metilen kloridom (2 mL) dvaput. Rezultirajuće ulje otopljeno je u tetrahidrofuranu (5 mL) na 25°C i onda obrađeno kap po kap s otopinom *N*-(2-metoksi-etil)-pirazin-2,5-diamina (182 mg, 1.08 mmol) i 2,6-lutidina (137 μL, 1.18 mmol) u tetrahidrofuranu (6 mL) pomoću adicijskog lijevka. Rezultirajuća oblačna otopina miješana je preko noći 16 h na 25°C. Nakon tog vremena, reakcija je razrijeđena vodom (10 mL) i onda ekstrahirana s metilen kloridom (3 x 25 mL). Kombinirani organski slojevi isušeni su preko natrijeva sulfata, profiltrirani, i koncentrirani *in vacuo*. Biotage kromatografija (FLASH 40S, silikagel, 40/60 do 20/80 heksani/etil acetat) dala je 2(R)-(3-kloro-4-metansulfonil-fenil)-3-ciklopentil-N-[5-(2-metoksi-etilamino)-pirazin-2-il]-propionamid (295 mg, 62%) kao bijelu pjenu: (ES)<sup>+</sup>-HRMS m/e izrač. za C<sub>22</sub>H<sub>29</sub>ClN<sub>4</sub>O<sub>4</sub>S (M+H)<sup>+</sup> 481.1671, pronađeno 481.1678.

### Primjer 73

#### 2(R)-(3-Kloro-4-metansulfonil-fenil)-3-ciklopentil-N-[5-(2-hidroksi-etilamino)-pirazin-2-il]-propionamid



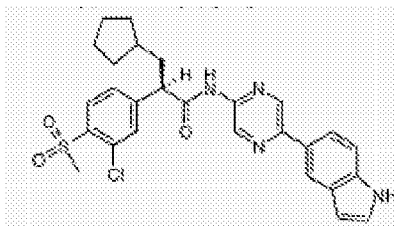
Smjesa 2-bromo-5-nitropirazina (500 mg, 2.45 mmol) i etanolamina (225 mg, 3.67 mmol) u metanolu (15 mL) miješana je na 25°C tijekom 5 h. Nakon tog vremena, reakcija je koncentrirana *in vacuo*. Biotage kromatografija (FLASH 40S, silikagel, 20/80 heksani/etil acetat do 97/3 etil acetat/metanol) dala je 2-(5-nitro-pirazin-2-ilamino)-etanol (375 mg, 83%) kao žutu krutinu: tt 157.5- 159.8°C;EI-HRMS m/e izrač. za C<sub>6</sub>H<sub>8</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>(M<sup>+</sup>) 184.0596, pronađeno 184.0603.

Otopina 2-(5-nitro-pirazin-2-ilamino)-etanol (370 mg, 2.01 mmol) u *N,N*-dimetilformamidu (10 mL) na 0° C obrađena je s klorotriethylsilanom (371 μL, 2.21 mmol) i imidazolom (342 mg, 5.02 mmol). Reakcijska smjesa tada je puštena da se zagrije do 25°C gdje je miješana preko noći 16 h. Nakon tog vremena, reakcija je razrijeđena s etil acetatom (20 mL) i zasićenom vodenom otopinom natrijeva klorida (10 mL) i onda dalje ekstrahirana s etil acetatom (2 x 10 mL). Kombinirani organski slojevi isušeni su preko natrijeva sulfata, profiltrirani, i koncentrirani *in vacuo*. Biotage kromatografija (FLASH 40S, silikagel, 25/75 heksani/etil acetat) dala je (5-nitro-pirazin-2-il)-(2-triethylsilaniloksi-etil)-amin (531 mg, 89%) kao svijetložutu krutinu: (ES)<sup>+</sup>-HRMS m/e izrač. za C<sub>12</sub>H<sub>22</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>Si (M+H)<sup>+</sup> 299.1534, pronađeno 299.1538.

Otopina (5-nitro-pirazin-2-il)-(2-triethylsilaniloksi-etil)-amina (530 mg, 1.78 mmol) u etil acetatu (25 mL) obrađena je s 10% paladija na aktiviranom ugljiku (60 mg). Reakcijska smjesa tada je stavljena na Parrovu tresilicu pod atmosferom vodika od 50 psi tijekom 4 h. Katalizator je onda odfiltriran kroz sloj diatomske zemlje, i sloj diatomske zemlje tada je dobro ispran s etil acetatom. Filtrat je onda koncentriran *in vacuo*. Biotage kromatografija (FLASH 40S, silikagel, etil acetat) dala je *N*-(2-triethylsilaniloksi-etil)-pirazin-2,5-diamin (459 mg, 96%) kao narančastosmeđu krutinu: (ES)<sup>+</sup>-HRMS m/e izrač. za C<sub>12</sub>H<sub>24</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>Si (M+H)<sup>+</sup> 269.1792, pronađeno 269.1794.

Otopina 2(R)-(3-kloro-4-metansulfonil-fenil)-3-ciklopentil-propan kiseline (pripravljene kao u Primjeru 1, 500 mg, 1.51 mmol) u metilen kloridu (20 mL) ohlađena do 0°C obrađena je s 2.0 M otopine oksalil klorida u metilen kloridu (869 μL, 1.74 mmol) i *N,N*-dimetilformamida (1 kap). Reakcijska smjesa miješana je na 0°C tijekom 30 min, koncentrirana *in vacuo*, i azeotropirana s metilen kloridom (2 mL) dvaput. Rezultirajuće ulje tada je otopljeno u tetrahidrofuranu (10 mL) na 25° C i zatim obrađeno kap po kap otopinom *N*-(2-triethylsilaniloksi-etil)-pirazin-2,5-diamina (446 mg, 1.66 mmol) i 2,6-lutidina (211 μL, 1.81 mmol) u tetrahidrofuranu (15 mL) pomoću lijevka za dodavanje. Rezultirajuća oblačna otopina onda je miješana preko noći 16 h na 25° C. Nakon tog vremena, reakcija je razrijeđena s vodom (10 mL) i onda ekstrahirana s metilen kloridom (3 x 25 mL). Kombinirani organski slojevi isušeni su preko natrijeva sulfata, profiltrirani i koncentrirani *in vacuo*. Biotage kromatografija (FLASH 40M, silikagel, 85/15 do 50/50 heksani/etil acetat) dala je 2(R)-(3-kloro-4-metansulfonil-fenil)-3-ciklopentil-N-[5-(2-triethylsilaniloksi-etilamino)-pirazin-2-il]-propionamid (606 mg, 69%) kao svijetložutu pjenu: (ES)<sup>+</sup>-HRMS m/e izrač. za C<sub>27</sub>H<sub>41</sub>ClN<sub>4</sub>O<sub>4</sub>SSi (M+H)<sup>+</sup> 581.2379, pronađeno 581.2386.

Otopina 2(R)-(3-kloro-4-metansulfonil-fenil)-3-ciklopentil-N-[5-(2-triethylsilaniloksi-etilamino)-pirazin-2-il]-propionamida (100 mg, 0.17 mmol) u tetrahidrofuranu (2 mL), vodi (0.5 mL) i octenoj kiselini (2 mL) miješana je na 25° C tijekom 6 h. Reakcijska smjesa tada je razrijeđena vodom (10 mL) i ekstrahirana s etil acetatom (3 x 20 mL). Kombinirani organski slojevi isprani su zasićenom vodenom otopinom natrijeva bikarbonata (10 mL), isušeni preko natrijeva sulfata, profiltrirani, i koncentrirani *in vacuo*. Biotage kromatografija (FLASH 12M, silikagel, 40/60 heksani/etil acetat do 100% etil acetat) dala je 2(R)-(3-kloro-4-metansulfonil-fenil)-3-ciklopentil-N-[5-(2-hidroksi-etilamino)-pirazin-2-il]-propionamid (69 mg, 86%) kao bijelu pjenu: (ES)<sup>+</sup>-HRMS m/e izrač. za C<sub>21</sub>H<sub>27</sub>ClN<sub>4</sub>O<sub>4</sub>S (M+H)<sup>+</sup> 467.1515, pronađeno 467.1517.

**Primjer 74****2(R)-(3-Kloro-metansulfonil-fenil)-3-ciklopentil-N-[5-(1H-indol-5-il)-pirazin-2-il]-propionamid**

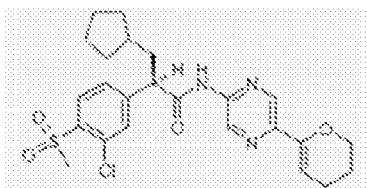
5

Dušik je u mjehurićima propušan kroz otopinu 5-indolilboronske kiseline (340 mg, 2.11 mmol), 2-amino-5-bromopirazina (245 mg, 1.41 mmol), natrijeva karbonata (493 mg, 4.65 mmol), dimetoksietana (12 mL), i vode (4 mL) kroz 15 min. Nakon tog vremena, otopina je obrađena s diklorobis(trifenilfosfin)paladijem(II) (98 mg, 0.14 mmol), i rezultirajuća reakcijska smjesa zagrijavana je na 90°C tijekom 2 dana. Reakcija je zatim izlivena u vodu (50 mL) i ekstrahirana s etil acetatom (3 x 50 mL). Kombinirani organski slojevi isušeni su preko magnezijeva sulfata, profiltrirani, i koncentrirani *in vacuo*. Biotage kromatografija (FLASH 40S, silikagel, 35/65 heksani/etil acetat) dala je 5-(1H-indol-5-il)-pirazin-2-ilamin (122 mg, 41%) kao smeđu krutinu: EI- HRMS m/e izrač. za C<sub>27</sub>H<sub>10</sub>N<sub>4</sub>(M<sup>+</sup>) 210.0905, pronađeno 210.0901.

15

Otopina 2(R)-(3-kloro-4-metansulfonil-fenil)-3-ciklopentil- propan kiseline (pripravljene kao u Primjeru 1, 180 mg, 0.54 mmol) u metilen kloridu (8 mL) ohlađena do 0° C obrađena je s 2.0 M otopine oksalil klorida u kloridu (313 μL, 0.63 mmol) i *N,N*-dimetilformamidu (1 kap). Reakcijska smjesa miješana je na 0°C tijekom 30 min, koncentrirana *in vacuo*, i azeotropirana s metilen kloridom (2 mL) dvaput. Rezultirajuće ulje tada je otopljeno u tetrahidrofuranu (4 mL) na 25° C i zatim obrađeno kap po kap otopinom 5-(1H-indol-5-il)-pirazin-2-ilamina (446 mg, 1.66 mmol) i 2,6-lutidina (76 μL, 0.65 mmol) u tetrahidrofuranu (6 mL) pomoću lijevka za dodavanje. Rezultirajuća oblačna otopina onda je miješana preko noći 16 h na 25° C. Nakon tog vremena, reakcija je razrijeđena s vodom (10 mL) i onda ekstrahirana s metilen kloridom (3 x 25 mL). Kombinirani organski slojevi isušeni su preko natrijeva sulfata, profiltrirani i koncentrirani *in vacuo*. Materijal dobiven Biotage kromatografijom (FLASH 40S, silikagel, 50/50 heksani/etil acetat) otopljen je u u metilen kloridu (30 mL). Taj organski sloj ispran je s 1N vodene otopine limunske kiseline (15 mL) i zasićenom vodenom otopinom natrijeva bikarbonata (15 mL), isušen preko natrijeva sulfata, profiltriran, i koncentriran tako da se dobiva 2(R)-(3-kloro-metansulfonil-fenil)-3-ciklopentil-N-[5-(1H-indol-5-il)-pirazin-2-il]-propionamid (203 mg, 71%) kao sivobijela pjena: (ES)<sup>+</sup>-HRMS m/e izrač. za C<sub>27</sub>H<sub>27</sub>ClN<sub>4</sub>O<sub>3</sub>S (M+H)<sup>+</sup> 523.1565, pronađeno 523.1567.

30

**Primjer 75****2(R)-(3-Kloro-4-metansulfonil-fenil)-3-ciklopentil-N-[5-(5,6-dihidro-4H-piran-2-il)-pirazin-2-il]-propionamid**

Otopina 2-amino-5-bromopirazina (100 mg, 0.58 mmol) u *N,N* dimetilformamidu (6 mL) obrađena je s tetrakis(trifenilfosfin) paladijem(0) (13 mg, 0.01 mmol), *N,N*-diizopropiletilaminom (250 μL, 1.43 mmol), litijevim kloridom (85 mg, 2.01 mmol), i 5,6-dihidro-2-(tributilstani)-4H-piranom (214 mg, 0.58 mmol). Rezultirajuća reakcijska smjesa zagrijavana je na 120° C tijekom 4 h. Nakon tog vremena, reakcija je ohlađena do 25°C, obrađena sa zasićenom otopinom kalijeva fluorida (10 mL), i miješana na 25°C preko noći tijekom 16 h. Otopina je onda razrijeđena s metilen kloridom (25 mL) i ekstrahirana s metilen kloridom (3 x 15 mL). Kombinirani organski slojevi isušeni su preko natrijeva sulfata, profiltrirani, i koncentrirani *in vacuo*. Biotage kromatografija (FLASH 12M, silikagel, 50/50 do 25/75 heksani/etil acetat) dala je 5-(5,6-dihidro-4H-piran-2-il)-pirazin-2-ilamin (25 mg, 25%) kao pjenu: EI-HRMS m/e izrač. za C<sub>9</sub>H<sub>11</sub>N<sub>3</sub>O (M<sup>+</sup>) 177.0902, pronađeno 177.0906.

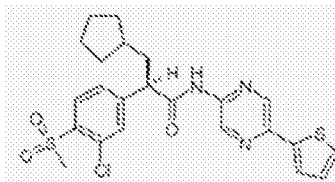
Otopina 2(R)-(3-kloro-4-metansulfonil-fenil)-3-ciklopentil-propan kiseline (pripravljene kao u Primjeru 1, 40 mg, 0.12 mmol) u metilen kloridu (2 mL) ohlađena na 0° C obrađena je s 2.0 M otopine oksalil klorida u metilen kloridu (70 μL, 1.63 mmol) i *N,N*-dimetilformamidu (1 kap). Reakcijska smjesa miješana je na 0°C tijekom 30 min, koncentrirana je *in vacuo*, i azeotropirana s metilen kloridom (2 mL) triput. Rezultirajuće ulje je otopljeno u tetrahidrofuranu (1 mL) na 25° C i onda je obrađeno kap po kap otopinom 5-(5,6-dihidro-4H-piran-2-il)-pirazin-2-ilamina (24 mg, 0.13 mmol) i 2,6-lutidina (17 μL, 0.15 mmol) u tetrahidrofuranu (1.5 mL) putem lijevka za dodavanje. Rezultirajuća oblačna otopina tada

50

je miješana preko noći na 25°C tijekom 16 h. Nakon tog vremena, reakcija je razrijeđena vodom (10 mL) i onda ekstrahirana s metilen kloridom (3 x 25 mL). Kombinirani organski slojevi isušeni su preko natrijeva sulfata, profiltrirani, i koncentrirani *in vacuo*. Biotage kromatografija (FLASH 12M, silikagel, 80/20 do 70/30 heksani/etil acetat) dala je 2(R)-(3-kloro-4-metansulfonil-fenil)-3-ciklopentil-N-[5-(5,6-dihidro-4H-piran-2-il)-pirazin-2-il]-propionamid (25 mg, 42%) kao bijelu pjenu: (ES)<sup>+</sup>-HRMS m/e izrač. za C<sub>24</sub>H<sub>28</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>4</sub>S (M+H)<sup>+</sup> 490.1562, pronađeno 490.1562.

#### Primjer 76

##### 2(R)-(3-Kloro-4-metansulfonil-fenil)-3-ciklopentil-N-(5-tiofen-2-il-pirazin-2-il)-propionamid

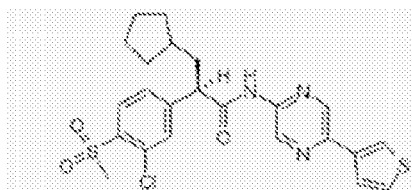


Smjesa 2-amino-5-bromopirazina (500 mg, 2.874 mmol), diklorobis(trifenilfosfin)paladija (II) (290 mg, 0.413 mmol), 2-tiofenboronske kiseline (500 mg, 3.907 mmol) i zasićene vodene otopine natrijeva karbonata (4 mL) u etilen glikol dimetil eteru (8 mL) i etanolu (8 mL) zagrijavana je na refluksu preko noći. Reakcijska smjesa ohladena je, razrijeđena s etil acetatom, vodom i zasićenom vodenom otopinom natrijeva klorida. Nakon miješanja, slojevi su separirani. Vodeni sloj je ekstrahiran s etil acetatom. Kombinirani organski slojevi isušeni su preko bezvodnog natrijeva sulfata, profiltrirani, i koncentrirani *in vacuo*. Biotage kromatografija (FLASH 40M, silikagel 1/1 heksani/etil acetat) dala je 5-tiofen-2-il-pirazin-2-ilamin (267 mg, 52.4%) kao žutu krutinu: EI-HRMS m/e izrač. za C<sub>8</sub>H<sub>7</sub>N<sub>3</sub>S(M<sup>+</sup>) 177.0361, pronađeno 177.0355.

Otopina trifenilfosfina (230.0 mg, 0.877 mmol) u metilen kloridu (15 mL) ohladena do 0°C obradana je s N-bromosukcinimidom (160.0 mg, 0.899 mmol). Reakcijska smjesa miješana je na 0°C tijekom 5 min i onda obradana s 2(R)-(3-kloro-4-metansulfonil-fenil)-3-ciklopentil-propan kiselinom (pripravljenom kao u Primjeru 1, 232.0 mg, 0.701 mmol). Reakcijska smjesa puštena je da se zagrije do 25°C tijekom 15 min. Reakcijska smjesa zatim je obradana s 5-tiofen-2-il-pirazin-2-ilaminom (260.0 mg, 1.467 mmol) te zatim piridinom (0.24 mL, 2.967 mmol). Rezultirajuća reakcijska smjesa miješana je na 25°C tijekom 1 h. Reakcijska smjesa tada je razrijeđena s metilen kloridom i isprana s razrijeđenom vodenom otopinom klorovodične kiseline. Vodeni sloj je ekstrahiran natrag s metilen kloridom. Kombinirani organski slojevi isprani su zasićenom vodenom otopinom natrijeva bikarbonata i vode, isušena preko bezvodnog natrijeva sulfata, profiltrirani, i koncentrirani *in vacuo*. Biotage kromatografija (FLASH 40M, silikagel, 3/1 do 3/2 heksani/etil acetat) dala je 2(R)-(3-kloro-4-metansulfonil-fenil)-3-ciklopentil-N-(5-tiofen-2-il-pirazin-2-il)-propionamid (202.3 mg, 58.9%) kao žutu pjenu: tt 97-99° C (pjena u gel); (ES)<sup>+</sup>-HRMS m/e izrač. za C<sub>23</sub>H<sub>24</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S<sub>2</sub>(M+H)<sup>+</sup> 490.1021, pronađeno 490.1026.

#### Primjer 77

##### 2(R)-(3-Kloro-4-metansulfonil-fenil)-3-ciklopentil-N-(5-tiofen-3-il-pirazin-2-il)-propionamid



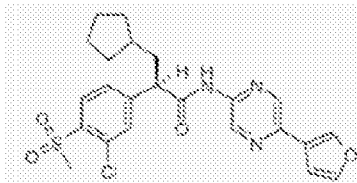
Smjesa 2-amino-5-bromopirazina (500 mg, 2.874 mmol), diklorobis(trifenilfosfin)paladija (II) (290 mg, 0.413 mmol), 3-tiofenboronske kiseline (500 mg, 3.908 mmol) i zasićene vodene otopine natrijeva karbonata (4 mL) u etilen glikol dimetil eteru (8 mL) i etanolu (8 mL) zagrijavana je pod refluksom 45 min. Reakcijska smjesa tada je ohladena, razrijeđena s etil acetatom i isprana vodom i zasićenom vodenom otopinom natrijeva klorida. Organski sloj je isušen preko bezvodnog natrijeva sulfata, profiltriran i koncentriran *in vacuo*. Biotage kromatografija (FLASH 40M, silikagel, 1/1 heksani/etil acetat) dala je 5-tiofen-3-il-pirazin-2-ilamin (351.3 mg, 69%) kao svijetlozelenkastu krutinu: EI-HRMS m/e izrač. za C<sub>8</sub>H<sub>7</sub>N<sub>3</sub>S(M<sup>+</sup>) 177.0361, pronađeno 177.0358.

Otopina trifenilfosfina (149.0 mg, 0.568 mmol) u metilen kloridu (8 mL) ohladena do 0°C obradana je s N-bromosukcinimidom (103.0 mg, 0.579 mmol). Reakcijska smjesa miješana je na 0°C tijekom 5 min i zatim obradana s 2(R)-(3-kloro-4-metansulfonil-fenil)-3-ciklopentil-propan kiselinom (pripravljenom kao u Primjeru 1, 150.0 mg, 0.453 mmol). Reakcijska smjesa ostavljena je da se zagrije do 25°C kroz 15 min. Reakcijska smjesa zatim je obradana s 5-

tiofen-3-il-pirazin-2-ilaminom (168.0 mg, 0.948 mmol) te zatim piridinom (0.16 mL, 1.978 mmol). Rezultirajuća reakcijska smjesa miješana je na 25°C tijekom 1.5 h. Reakcijska smjesa tada je razrijeđena s metilen kloridom i isprana s razrijeđenom vodenom otopinom klorovodične kiseline.

- 5 Vodeni sloj je ekstrahiran s metilen kloridom. Kombinirani organski slojevi isprani su sa zasićenom vodenom otopinom natrijeva bikarbonata, isušeni preko bezvodnog natrijeva sulfata, profiltrirani i koncentrirani *in vacuo*. Biotage kromatografija (FLASH 40S, silikagel, 3/1 do 2/1 heksani/etil acetat) dala je 2(R)-(3-kloro-4-metansulfonil-fenil)-3-ciklopentil-N-(5-tiofen-3-il-pirazin-2-il)-propionamid (105.6 mg, 47.5%) kao blijedožutu pjenu: tt 96-102° C (pjena u gel); (ES)<sup>+</sup>-HRMS m/e izrač. za C<sub>23</sub>H<sub>24</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S<sub>2</sub>(M+H)<sup>+</sup> 490.1021, pronađeno 490.1023.

10

**Primjer 78****2(R)-(3-Kloro-4-metansulfonil-fenil)-3-ciklopentil-N-(5-furan-3-il-pirazin-2-il)-propionamid**

15

Smjesa 2-amino-5-bromopirazina (300 mg, 1.724 mmol), tetrakis(trifenilfosfin)paladija(0) (340 mg, 0.294 mmol), furan-3-boronske kiseline (300 mg, 2.681 mmol), i zasićene vodene otopine natrijeva karbonata (2 mL) u etilen glikol dimetil eteru (5 mL) i etanolu (5 mL) zagrijavana je pod reflusom 45 min. Reakcijska smjesa je ohlađena, razrijeđena s etil acetatom, i isprana vodom i zasićenom vodenom otopinom natrijeva klorida. Organski sloj je isušen preko bezvodnog natrijevog sulfata, profiltriran, i koncentriran *in vacuo*. Biotage kromatografija (FLASH 40M, silikagel, 2/3 heksani/etil acetat do etil acetat) dala je 5-furan-3-il-pirazin-2-ilamin (256.9 mg, 92.5%) kao žutu krutinu: LRMS za C<sub>8</sub>H<sub>7</sub>N<sub>3</sub>O (M+H)<sup>+</sup> pri m/z =162.

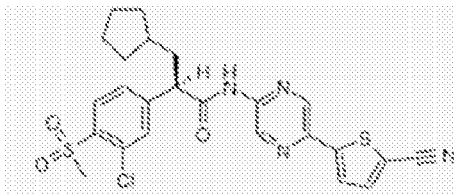
20

25

Otopina trifenilfosfina (230.0 mg, 0.877 mmol) u metilen kloridu (14 mL) ohlađena do 0°C obrađena je s N-bromosukcinimidom (160.0 mg, 0.899 mmol). Reakcijska smjesa miješana je na 0°C tijekom 5 min i zatim obrađena s 2(R)-(3-kloro-4-metansulfonil-fenil)-3-ciklopentil-propan kiselinom (pripravljenom kao u Primjeru 1, 232.0 mg, 0.701 mmol). Reakcijska smjesa puštena je da se zagrije do 25°C tijekom 15 min. Reakcijska smjesa zatim je obrađena s 5-furan-3-il-pirazin-2-ilaminom (250.0 mg, 1.551 mmol) i zatim piridinom (0.12 mL, 1.484 mmol). Rezultirajuća reakcijska smjesa miješana je na 25°C tijekom 2.5 h. Reakcijska smjesa tada je razrijeđena s metilen kloridom i isprana s razrijeđenom vodenom otopinom klorovodične kiseline. Vodeni sloj je ekstrahiran s metilen kloridom. Kombinirani organski slojevi isprani su zasićenom vodenom otopinom natrijeva bikarbonata i vode, isušeni preko bezvodnog natrijeva sulfata, profiltrirani i koncentrirani *in vacuo*. Biotage kromatografija (FLASH 40M, Silikagel, 3/2 do 45/55 heksani/etil acetat) dala je 2(R)-(3-kloro-4-metansulfonil-fenil)-3-ciklopentil-N-(5-furan-3-il-pirazin-2-il)-propionamid (161.1 mg, 48.5%) kao blijedožutu pjenu: tt 97-101°C (pjena u gel); (ES)<sup>+</sup>-HRMS m/e izrač. za C<sub>23</sub>H<sub>24</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S<sub>2</sub> (M+H)<sup>+</sup> 474.1249, pronađeno 474.1252.

30

35

**Primjer 79****2(R)-(3-Kloro-4-metansulfonil-fenil)-N-[5-(5-cijano-tiofen-2-il)-pirazin-2-il]-3-ciklopentil-propionamid**

40

Smjesa 2-amino-5-bromopirazina (300 mg, 1.724 mmol), diklorobis(trifenilfosfin)paladija (II) (175 mg, 0.249 mmol), 5-cijanotiofen-2-boronske kiseline (540 mg, 3.53 mmol) i zasićene vodene otopine natrijeva karbonata (2 mL) u etilen glikol dimetil eteru (5 mL) i etanolu (5 mL) zagrijavana je pod reflusom preko noći. Reakcijska smjesa ohlađena je, razrijeđena s etil acetatom, i isprana vodom i zasićenom vodenom otopinom natrijeva klorida. Organski sloj je isušen preko bezvodnog natrijeva sulfata, profiltriran, i koncentriran *in vacuo*. Biotage kromatografija (FLASH 40S, silikagel, 2/3 do 1/9 heksani/etil acetat) dala je 5-(5-amino-pirazin-2-il)-tiofene-2-karbonitril (49.1 mg, 14.1%) kao žutu krutinu: LRMS za C<sub>9</sub>H<sub>6</sub>N<sub>4</sub>S(M+H)<sup>+</sup> pri m/z =203.

45

50

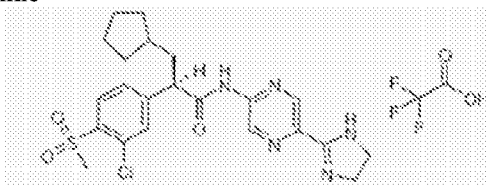
Otopina trifenilfosfina (50.0 mg, 0.191 mmol) u metilen kloridu (2 mL) ohlađena do 0°C obrađena je N-bromosukcinimidom (35.0 mg, 0.197 mmol). Reakcijska smjesa miješana je na 0°C tijekom 5 min i zatim obrađena s



2(R)-(3-kloro-4-metansulfonil-fenil)-3-ciklopentil-propan kiselinom (pripravljene kao u Primjeru 1, 51.0 mg, 0.154 mmol). Reakcijska smjesa puštena je da se zagrije do 25°C kroz 15 min. Reakcijska smjesa zatim je obrađena s 5-(5-amino-pirazin-2-il)-tiofen-2-karbonitrilom (47.0 mg, 0.232 mmol) i zatim piridinom (30.0 µL, 0.371 mmol). Rezultirajuća reakcijska smjesa miješana je na 25°C tijekom 2 h. Reakcijska smjesa tada je razrijeđena s metilen kloridom i isprana s razrijeđenom vodenom otopinom klorovodične kiseline. Vodeni sloj je ekstrahiran s metilen kloridom. Kombinirani organski slojevi isprani su sa zasićenom vodenom otopinom natrijeva bikarbonata i vode, isušeni preko bezvodnog natrijeva sulfata, profiltrirani, i koncentrirani *in vacuo*. Biotage kromatografija (FLASH, 40S, silikagel, 1/1 heksani/etil acetat) dala je 2(R)-(3-kloro-4-metansulfonil-fenil)-N-[5-(5-cijano-tiofen-2-il)-pirazin-2-il]-3-ciklopentil-propionamid (44.4 mg, 55.9%) kao žutu pjenu: *tt* 101-107°C (pjena u gel); (ES)<sup>+</sup>-HRMS *m/e* izrač. za C<sub>24</sub>H<sub>23</sub>ClN<sub>4</sub>O<sub>3</sub>S<sub>2</sub> (M+H)<sup>+</sup> 515.0973, pronađeno 515.0974.

**Primjer 80**

**Sol** 2(R)-(3-Kloro-4-metansulfonil-fenil)-3-ciklopentil-N-{5-(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-il)-pirazin-2-il}-propionamid trifluoro-octene kiseline

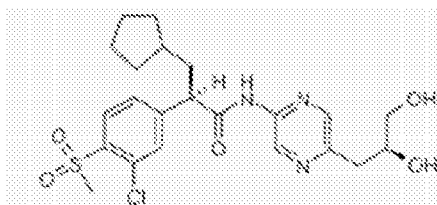


Smjesa 2-amino-5-cijanopirazina (500.0 mg, 4.163 mmol), etilendiamina (3.0 mL, 44.88 mmol), i fosforog pentasulfida (185.1 mg, 0.416 mmol) smještena je u zataljenu cijev i zagrijavana na 120 C tijekom 3 h. Tada je reakcija izlivena na led. Rezultirajuća reakcijska smjesa razrijeđena je s kloroformom (50 mL), vodom (10 mL), i zasićenom vodenom otopinom natrijeva klorida (20 mL). Slojevi su razdvojeni. Organski sloj je ispran zasićenom vodenom otopinom natrijeva klorida, isušen preko bezvodnog magnezijeva sulfata, profiltriran, i koncentriran *in vacuo* čime je dobiven 5-(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-il)-pirazin-2-ilamin (327.0 mg, 48.1%) kao bijela krutina koja je upotrijebljena bez daljnjeg pročišćavanja.

Otopina 2(R)-(3-kloro-4-metansulfonil-fenil)-3-ciklopentil- propan kiseline (pripravljene kao u Primjeru 1, 288.0 mg, 0.871 mmol) u metilen kloridu (4 mL) ohlađena do 0o C obrađena je s N,N-dimetilformamidom (1 kap) i zatim oksalil kloridom (0.16 mL, 1.834 mmol). Reakcijska smjesa miješana je na 0o C tijekom 15 min i zatim miješana na 25oC tijekom 1 h. Reakcijska smjesa je koncentrirana *in vacuo* čime je dobiveno ulje. Otopina tog ulja u metilen kloridu (4 mL) ohlađena je do 0o C i onda obrađena muljem od 5-(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-il)-pirazin-2-ilamina (150.0 mg, 0.919 mmol) i piridina (0.08 mL, 0.989 mmol) u tetrahidrofuranu (4 mL), nakon čega je slijedilo ispiranje mulja tetrahidrofuranom (2 mL) mulja u reakcijsku smjesu. Rezultirajuća narančasta reakcijska smjesa obrađena je piridinom (0.08 mL, 0.989 mmol), miješana na 0oC tijekom 30 min i zatim na 25o C preko noći. Reakcijska smjesa je onda razrijeđena s s 90/10/1 metilenkloridom/metanolom/ koncentriranom vodenom otopinom amonijeva hidroksida te isprana vodom i zasićenom vodenom otopinom natrijeva klorida. Vodeni sloj je ekstrahiran s 90/10/1 metilen kloridom/ metanolom/koncentriranom vodenom otopinom amonijeva hidroksida. Kombinirani organski slojevi isprani su saa zasićenom vodenom otopinom natrijeva klorida, isušeni preko bezvodnog natrijeva sulfata, profiltrirani, i koncentrirani *in vacuo*. Sirovi produkt je pročišćen visokodjelotvornom tekućinskom kromatografijom reverzne faze čime je dobiven 2(R)-(3-kloro-4-metansulfonil-fenil)-3-ciklopentil-N-{5-(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-il)-pirazin-2-il}-propionamid; spoj s trifluoro-octenom kiselinom (1.1 mg, 0.21%) kao bijela krutina: LRMS za C<sub>22</sub>H<sub>26</sub>ClN<sub>5</sub>O<sub>3</sub>S (M+H)<sup>+</sup> pri *m/z*=476

**Primjer 81**

**2(R)-(3-Kloro-4-metansulfonil-fenil)-3-ciklopentil-N-[5-(2(S), 3-dihidroksi-propil)-pirazin-2-il]-propionamid**



Smjesa 2-amino-5-bromopirazina (1.00 g, 5.746 mmol), tetrakis (trifenilfosfin)paladija(0) (132 mg, 0.114 mmol), aliltri-n-butilkositra (2.2 mL, 7.096 mmol), litijeva klorida (875.0 mg, 20.64 mmol) i N,N-diizopropiletilamina (2.6 mL, 14.93 mmol) u N,N-dimetilformamidu (29 mL) miješana je na 120°C tijekom 45 min. Reakcijska smjesa ohlađena je do 25°C i onda obrađena zasićenom vodenom otopinom kalijeva fluorida (20 mL). Smjesa je miješana 3 h, obrađena otopinom vode i zasićene vodene otopine natrijeva klorida i ekstrahirana s etil acetatom. Kombinirani organski slojevi su isušeni preko bezvodnog natrijeva sulfata, profiltrirani, i koncentrirani *in vacuo*. Biotage kromatografija (FLASH 40L, silikagel,

1/1 heksani/etil acetat) dala je 5-alil-pirazin-2-ilamin (378.2 mg, 48.7%) kao žutu krutinu: LRMS za  $C_7H_9N_3$  (M+H)<sup>+</sup> pri m/z =136.

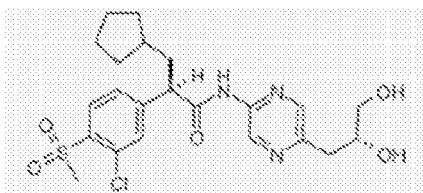
5 Otopina 2(R)-(3-kloro-4-metansulfonyl-fenil)-3-ciklopentil-propan kiseline (pripravljene kao u Primjeru 1, 800.0 mg, 2.418 mmol) u metilen kloridu (12 mL) ohlađena do 0° C pod dušikom obrađena je s oksalil kloridom (0.64 mL, 7.336 mmol), zatim s *N,N*-dimetilformamidom (2 kapi). Reakcijska smjesa miješana je na 0° C tijekom 20 min i zatim miješana na 25° C tijekom 1.25 h. Reakcijska smjesa koncentrirana je *in vacuo*. Talog je otopljen u metilen kloridu (12 mL), ohlađen do 0° C pod dušikom, i zatim obrađen otopinom 5-alil-pirazin-2-ilamina (0.37 g, 2.737 mmol) i piridina (0.59 mL, 7.295 mmol) u metilen kloridu (12 mL) tijekom 1 min. Rezultirajuća reakcijska smjesa miješana je na 0° C  
10 tijekom 30 min i zatim na 25° C tijekom 1 h. Reakcijska smjesa zatim je razrijeđena s etil acetatom i isprana s 1N vodene otopine klorovodične kiseline. Vodeni sloj je ekstrahiran s etil acetatom. Kombinirani organski slojevi isušeni su preko bezvodnog natrijeva sulfata, profiltrirani i koncentrirani *in vacuo*. Biotage kromatografija (FLASH, 40L, silikagel, 1/1 heksani/etil acetat) dala je N-(5-alil-pirazin-2-il)-2(R)-(3-kloro-4-metansulfonyl-fenil)-3-ciklopentilpropionamid (965 mg, 89.1%) kao bijelu pjenu: LRMS za  $C_{22}H_{28}ClN_3O_3S$  (M-H)<sup>+</sup> pri m/z = 446

15 Žuta otopina kalijeveg fericitanida (1.00 g, 3.037 mmol), kalijeveg karbonata (430.0 mg, 3.111 mmol), i (DHQD)<sub>2</sub>PHAL (19.0 mg, 0.0244 mmol) u *tert*-butil alkoholu/vodi (16.0 mL, 1:1) ohlađena je do 0° C i zatim obrađena s 0.2 M otopine osmij tetroksida u toluenu (0.048 mL, 0.0096 mmol) i potom s *N*-(5-alil-pirazin-2-il)-2(R)-(3-kloro-4-metansulfonyl-fenil)-3-ciklopentilpropionamidom (pripravljenim kao u Primjeru 81, 446.0 mg, 0.996 mmol). Reakcijska  
20 smjesa miješana je na 0° C tijekom 4 h. Reakcijska smjesa zatim je razrijeđena s etil acetatom i natrijevim metabisulfitom (0.45 g, 2.37 mmol) i ostavljena da se zagrije do 25° C gdje je miješana 15 min. Smjesa je razrijeđena je sa zasićenom vodenom otopinom natrijeva klorida i vode i ekstrahirana s etil acetatom. Kombinirani organski slojevi isušeni su preko bezvodnog natrijeva sulfata, profiltrirani i koncentrirani *in vacuo*. Biotage kromatografija (FLASH 40M, silikagel, 2/3 heksani/etil acetat do etil acetat) dala je 2(R)-(3-kloro-4-metansulfonyl-fenil)-3-ciklopentil-N-[5-(2(S), 3-dihidroksi-propil)-pirazin-2-il]-propionamid (370.2 mg, 77.1%) kao bijelu pjenu: tt 61-65° C (pjena u gel); (ES)<sup>+</sup>- HRMS m/e izrač. za  $C_{22}H_{28}ClN_3O_5S$  (M+H)<sup>+</sup> 482.1511, pronađeno 482.1516.

### Primjer 82

#### 2(R)-(3-kloro-4-metansulfonyl-fenil)-3-ciklopentil-N-[5-(2(R),3-dihidroksi-propil)-pirazin-2-il]-propionamid

30



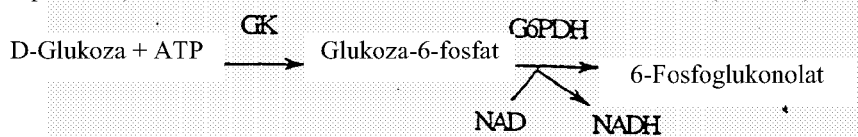
35 Žuta otopina kalijeveg fericitanida (1.00 g, 3.037 mmol), kalijeveg karbonata (430.0 mg, 3.111 mmol), i (DHQD)<sub>2</sub>PHAL (19.0 mg, 0.0244 mmol) u *tert*-butil alkoholu/vodi (16.0 mL, 1:1) ohlađena je do 0° C i zatim obrađena s 0.2 M otopine osmij tetroksida u toluenu (0.048 mL, 0.0096 mmol) i potom s *N*-(5-alil-pirazin-2-il)-2(R)-(3-kloro-4-metansulfonyl-fenil)-3-ciklopentilpropionamidom (pripravljenim kao u Primjeru 81, 446.0 mg, 0.996 mmol). Reakcijska smjesa miješana je na 0° C tijekom 4 h. Reakcijska smjesa zatim je razrijeđena s etil acetatom i natrijevim metabisulfitom (0.45 g, 2.37 mmol) i ostavljena da se zagrije do 25° C gdje je miješana 15 min. Smjesa je razrijeđena je sa zasićenom vodenom otopinom natrijeva klorida i vode i ekstrahirana s etil acetatom. Kombinirani organski slojevi isušeni su preko bezvodnog natrijeva sulfata, profiltrirani i koncentrirani *in vacuo*. Biotage kromatografija (FLASH 40M, silikagel, 2/3 heksani/etil acetat do etil acetat) dala je 2(R)-(3-kloro-4-metansulfonyl-fenil)-3-ciklopentil-N-[5-(2(R), 3-dihidroksi-propil)-pirazin-2-il]-propionamid (469.2 mg, 89%) kao bijelu pjenu : tt 64-69° C (pjena u gel); (ES)<sup>+</sup>-HRMS m/e izrač. za  $C_{22}H_{28}ClN_3O_5S$  (M+H)<sup>+</sup> 482.1511, pronađeno 482.1511.

### Bioška aktivnost

45

#### Primjer A: Aktivnost glukokinaze *in vitro*

50 *Protokol ispitivanja glukokinaze in vitro*:: Glukokinaza (GK) određivana je vezanjem reakcije nastajanja glukoza-6-fosfata sa generiranjem NADH pomoću glukoza-6-fosfat dehidrogenaze (G6PDH, 0.75-1 jedinica/mg; Boehringer Mannheim, Indianapolis, IN) iz *Leuconostoc mesenteroides* kao vezivnim enzimom (shema 2).



Schema 2

Rekombinantna GK1 iz jetre čovjeka ekspresirana je u *E.coli* kao fuzijski protein sa glutation S-transferazom (GST-GK) [Liang et al., 1995] i pročišćena je afinitetnom kromatografijom na koloni glutation-Sepharose 4B postupkom koji je dao proizvođač (Amersham Pharmacia Biotech, Piscataway, NJ). Prethodna ispitivanja pokazala su da su enzimatska svojstva nativne GK i GST-GK esencijalno identična (Liang et al., 1995; Neet et al., 1990).

Ispitivanje je provedeno na 25°C na ploči za uzgoj kulture tkiva od 96 jažica ravnog dna iz Costar (Cambridge, MA) uz konačni inkubacijski volumen od 120 µL. Inkubacijska smjesa sadržavala je: 25 mM Hepes pufera (pH, 7.1), 25 mM KCl, 5 mM D-glukoze, 1 mM ATP, 1.8 mM NAD, 2 mM MgCl<sub>2</sub>, 1 µM sorbitol-6-fosfata, 1 mM ditionitrola, testni lijek ili 10% DMSO, 1.8 jedinica/ml G6PDH, i GK (vidi ispod). Svi organski reagensi bili su >98% čisti i dobiveni iz Boehringer Mannheim, uz iznimke D-glukoze i Hepesa koji su iz Sigma Chemical Co, St. Louis, MO. Testni spojevi otopljeni su u DMSO i dodani inkubacijskoj smjesi bez GST-GK u volumenu od 12 µL kako bi se dobila konačna koncentracija DMSO od 10%. Ta smjesa je pre-inkubirana u termostataranoj komorici SPECTRAMax 250 spektrofotometra (Molecular Devices Corporation, Sunnyvale, CA) 10 minuta kako bi se postigla temperaturna ravnoteža, a zatim je započeta reakcija dodavanjem 20 µL GST-GK.

Nakon dodavanja enzima, promatrano je povišenje optičke gustoće (OD) na 340 nm tijekom 10 min. razdoblje inkubacije kao mjera aktivnosti GK. Dodano je dovoljno GST-GK kako bi se proizvelo povećanje u OD<sub>340</sub> od 0.08 do 0.1 jedinica tijekom 10 minuta inkubacije u jažicama sa 10% DMSO, ali bez testnog spoja. Preliminarni eksperimenti pokazali su da je GK reakcija bila linearna tijekom tog perioda čak i u prisutnosti aktivatora koji su proizveli 5-crostruko povećanje GK-aktivnosti. GK aktivnost u kontrolnim jažicama uspoređena je s aktivnošću u jažicama s testnim GK aktivatorima, a izračunata je koncentracija aktivatora koji su proizveli 50%-tno povećanje aktivnosti GK, tj. SC<sub>1.5</sub>. Svi spojevi formule I opisani u primjerima sinteze imali su SC<sub>1.5</sub> manje ili jednako 100 µM.

## Reference

Liang, Y., Kesavan, P., Wang, L., Niswender, K., Tanizawa, Y., Permut, M. A., Magnuson, M., and Matschinsky, F. M.

Variable effects of maturity-onset-diabetes-of-youth (MODY) -associated glucokinase mutations on the substrate interactions and stability of the enzyme. *Biochem. J.* 309: 167-173, 1995.

Neet, K., Keenan, R. P., and Tippett, P. S. Observation of a kinetic slow transition in monomeric glucokinase. *Biochemistry* 29: 770-777, 1990.

Primjer A: Aktivnost glukokinaze *in vivo*

*Protokol pretraživanja aktivatora glukokinaze in vitro:*

C57BL/6J miševima šopanjem oralno je davan aktivator glukokinaze (GK) od 50 mg/kg tjelesne mase nakon razdoblja od 2 sata natašte. Određivana je glukoza u krvi pet puta tijekom razdoblja od šest sati nakon uzimanja doze.

Miševi (n=6) izvagani su i bili natašte dva sata prije oralnog tretmana. GK aktivatori formulirani su na 6.76 mg/ml u Gelucire vehiklu (etanol:gelucire 44/14:PEG400 q.s. 4:66:30 v/w/v. Miševima je dozirano oralno 7.5 µL formulacije po gramu tjelesne mase kako bi se postigla doza 50 mg/kg. Neposredno prije doziranja, očitana je glukoza u krvi prije doze (vrijeme nula) odsijecanjem malog dijela repa životinja (~1 mm) i skupljanjem 15 µL krvi u hepariniziranu kapilarnu cijevčicu za analizu. Nakon davanja aktivatora GK, iz iste rane na repu očitane su dodatne vrijednosti glukoze u krvi na 1,2,4 i 6 sati nakon doziranja. Rezultati su obrađeni usporedbom srednjih vrijednosti glukoze u krvi miševa obrađenih s vehiklom i miševa obrađenih s aktivatorom GK tijekom 6 sati trajanja studije. Povoljnim spojevima smatraju se oni koji pokazuju statistički značajno smanjenje (p≤0.05) smanjenje glukoze u krvi u usporedbi s vehiklom u dvije uzastopne vremenske točke ispitivanja.

## Galenski primjer A

Tablete koje sadrže sljedeće sastojke mogu se proizvesti na uobičajeni način:

Sastojci	mg po tableti
Spoj formule I	10.0-100.0
Laktoza	125.0
Kukuruzni škrob	75.0
Talk	4.0
Magnezijev stearat	1.0

**Galenski primjer B**

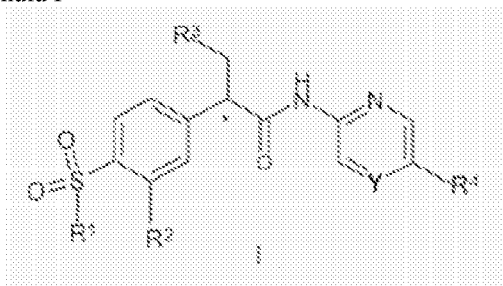
Kapsule koje sadrže sljedeće sastojke mogu se proizvesti na uobičajeni način:

Sastojci	mg po kapsuli
Spoj formule I	25.0
Laktoza	150.0
Kukuruzni škrob	20.0
Talk	5.0

10

**PATENTNI ZAHTJEVI**

1. Spoj, **naznačen time**, da ima formulu I



15

pri čemu je

$R^1$  niži alkil koji ima od 1 do 5 ugljikovih atoma;

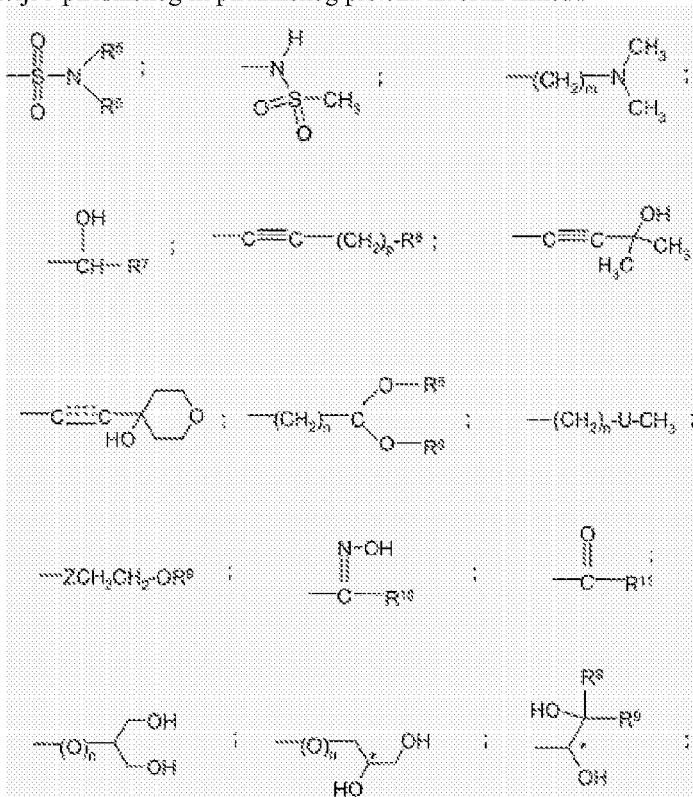
$R^2$  je vodik, halo, nitro, cijano, metil, trifluorometil, hidroksi, ili metoksi;

$R^3$  je cikloalkil koji ima od 4 do 6 ugljika;

20

Y je nezavisno izabran iz skupine CH i N kako bi se oblikovao redom piridinski ili pirazinski prsten;

$R^4$  je supstituent na poziciji 5 piridinskog ili pirazinskog prstena izabran između

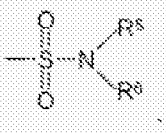


25

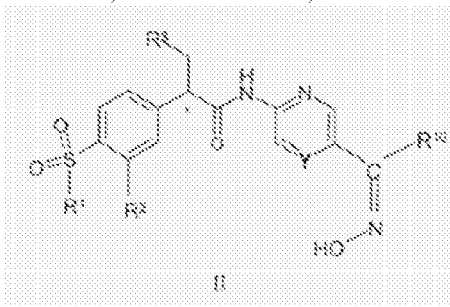
$-(CH_2)_n-Q$ , pri čemu je Q 5-eročlani zasićeni, supstituirani, heterociklički prsten povezan s ugljikovim atomom iz prstena, spomenuti heterociklički prsten sadrži dva heteroatoma izabrana između dušika, sumpora i kisika, i supstituiran na svakom od dva ugljika iz prstena s okso skupinom, i moguće supstituiran na povezujućem ugljiku iz prstena sa supstituentom koji je metil ili amino;

- 5  $-(\text{CH}_2)_n\text{-V}$ , pri čemu je V nesupstituirani ili mono-supstituirani petero- ili šesteročlani zasićeni ili nezasićeni heterociklički prsten povezan s ugljikom iz prstena, koji spomenuti heterociklički prsten sadrži od jednog do tri heteroatoma izabrana između sumpora, kisika ili dušika; spomenuti monosupstituirani heterociklički prsten je heterociklički prsten koji je monosupstituiran sa supstituentom izabranim iz skupine koju čine cijano, halo, nitro, amino, metil, metoksi i hidroksi;
- ili devetero- ili deseteročlani biciklički heterociklički prsten povezan s ugljikovim atomom iz prstena, spomenuti biciklički heterociklički prsten sadrži jedan heteroatom izabran iz skupine koju čine kisik, dušik ili sumpor;
- 10 ili nesupstituirani ili mono-supstituirani šesteročlani arilni prsten povezan s ugljikovim atomom iz prstena, spomenuti monosupstituirani arilni prsten je monosupstituiran na poziciji na ugljikovom atomu iz prstena koji nije spomenuti povezujući ugljikov atom sa supstituentom izabranim iz skupine koju čine cijano, halo, nitro, amino, metil, metoksi, i hidroksi;
- 15  $\text{R}^5$  je vodik ili niži alkil;  
 $\text{R}^6$  je niži alkil;  
 $\text{R}^7$  je niži alkil, cijano, ili  $-\text{C}(=\text{O})\text{NH}_2$ ;  
 $\text{R}^8$  je hidroksi, metoksi, ili dimetilamin;  
 $\text{R}^9$  je vodik ili metil;
- 20  $\text{R}^{10}$  je niži alkil, cijano, ili  $-\text{NH}_2$ ;  
 $\text{R}^{11}$  je vodik, niži alkil, ili  $\text{NHOH}$ ;  
 m iznosi 0, 1, 2, ili 3;  
 n je 0 ili 1;  
 p je 1 ili 2;
- 25 U je S, SO, ili  $\text{SO}_2$ ;  
 Z je O, S, ili NH;  
 --- označava moguću vezu;  
 \* označava asimetrični ugljikov atom;  
 ili njegova farmaceutski prihvatljiva sol..
- 30 2. Spoj u skladu sa zahtjevom 1, **naznačen time**, da je  $\text{R}^1$  metil.  
 3. Spoj u skladu sa zahtjevom 1, **naznačen time**, da je  $\text{R}^2$  vodik ili halo.  
 4. Spoj u skladu sa zahtjevom 3, **naznačen time**, da je halo klor.  
 5. Spoj u skladu sa zahtjevom 1, **naznačen time**, da je  $\text{R}^3$  ciklopentil.  
 6. Spoj u skladu sa zahtjevom 1, **naznačen time**, da je  $\text{R}^4$   $-(\text{CH}_2)_n\text{-U-CH}_3$ .
- 35 7. Spoj u skladu sa zahtjevom 6, **naznačen time**, da je U jednak S.  
 8. Spoj u skladu sa zahtjevom 7, **naznačen time**, da je izabran između sljedećih:  
 $2(\text{R})\text{-(3-kloro-4-metansulfonil-fenil)-3-ciklopentil-N-(5-metilsulfanil-pirazin-2-il)-propionamid}$ ; i  
 $3\text{-ciklopentil-2(R)-(4-metansulfonil-fenil)-N-(5-metilsulfanil-pirazin-2-il)-propionamid}$ .
9. Spoj u skladu sa zahtjevom 6, **naznačen time**, da je U jednak SO.  
 40 10. Spoj u skladu sa zahtjevom 9, **naznačen time**, da je to  $2(\text{R})\text{-(3-kloro-4-metansulfonil-fenil)-3-ciklopentil-N-(5-metansulfonil-pirazin-2-il)-propionamid}$ .
11. Spoj u skladu sa zahtjevom 6, **naznačen time**, da je U jednak  $\text{SO}_2$ .  
 12. Spoj u skladu sa zahtjevom 1, **naznačen time**, da je  $\text{R}^4$  jednak  $-\text{ZCH}_2\text{CH}_2\text{-OR}^9$ .  
 13. Spoj u skladu sa zahtjevom 9, **naznačen time**, da je  $\text{R}^4$  jednak  $-\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ .
- 45 14. Spoj u skladu sa zahtjevom 10, **naznačen time**, da je to  $2(\text{R})\text{-(3-kloro-4-metansulfonil-fenil)-3-ciklopentil-N-[5-(2-hidroksi-etilsulfanil)-pirazin-2-il]-propionamid}$ .
15. Spoj u skladu sa zahtjevom 1, **naznačen time**, da je  $\text{R}^4$   $-\text{NHSO}_2\text{CH}_3$ .  
 16. Spoj u skladu sa zahtjevom 15, **naznačen time**, da je spoj izabran između sljedećih:  
 $2(\text{R})\text{-(3-kloro-4-metansulfonil-fenil)-3-ciklopentil-N-(5-metansulfonilamino-piridin-2-il)-propionamid}$ ; i  
 $2(\text{R})\text{-(3-kloro-4-metansulfonil-fenil)-3-ciklopentil-N-(5-metansulfonilamino-pirazin-2-il)-propionamid}$ .
- 50 17. Spoj u skladu sa zahtjevom 1, **naznačen time**, da je  $\text{R}^4$   $-(\text{CH}_2)_m\text{-N}(\text{CH}_3)\text{CH}_3$ .  
 18. Spoj u skladu sa zahtjevom 17, **naznačen time**, da je to spoj  $2(\text{R})\text{-(3-kloro-4-metansulfonil-fenil)-3-ciklopentil-N-(5-dimetilamino-piridin-2-il)-propionamid}$ .
19. Spoj u skladu sa zahtjevom 17, **naznačen time**, da je to  $2(\text{R})\text{-(3-kloro-4-metansulfonil-fenil)-3-ciklopentil-N-(5-dimetilamino-pirazin-2-il)-propionamid}$ .
- 55 20. Spoj u skladu sa zahtjevom 17, **naznačen time**, da je to  $2(\text{R})\text{-(3-kloro-4-metansulfonil-fenil)-3-ciklopentil-N-[5-(3-dimetilamino-propil)-pirazin-2-il]-propionamid}$ .
21. Spoj u skladu sa zahtjevom 1, **naznačen time**, da je  $\text{R}^4$   $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^{11}$ .  
 22. Spoj u skladu sa zahtjevom 1, **naznačen time**, da je to  $2\text{-(3-Kloro-4-metansulfonil-fenil)-3-ciklopentil-N-(5-formil-pirazin-2-il)-propionamid}$ .
- 60 23. Spoj u skladu sa zahtjevom 21, **naznačen time**, da je to  $\text{N-(5-acetil-pirazin-2-il)-2-(3-kloro-4-metansulfonil-fenil)-3-ciklopentil-propionamid}$ .

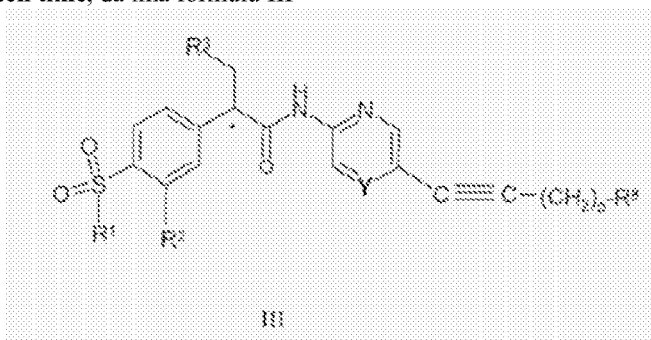
24. Spoj u skladu sa zahtjevom 21, **naznačen time**, da je to 2-(3-kloro-4-metansulfonil-fenil)-3-ciklopentil-N-(5-iso-butiril-pirazin-2-il)-propionamid.
25. Spoj u skladu sa zahtjevom 1, **naznačen time**, da je  $R^4$   $-(CH_2)_n-C(OCH_3)OCH_3$ .
26. Spoj u skladu sa zahtjevom 32, **naznačen time**, da je to 2(R)-(3-kloro-4-metansulfonil-fenil)-3-ciklopentil-N-(5-di  
5 metoksimetil-pirazin-2-il)-propionamid.
27. Spoj u skladu sa zahtjevom 1, **naznačen time**, da je  $R^4$   $-C(OH)R^7$ .
28. Spoj u skladu sa zahtjevom 27, **naznačen time**, da je izabran između sljedećih:  
2-(3-kloro-4-metansulfonil-fenil)-3-ciklopentil-N-[5-(1-hidroksi-etil)-pirazin-2-il]-propionamid;  
2-(3-kloro-4-metansulfonil-fenil)-3-ciklopentil-N-[5-(1-hidroksi-2-metil-propil)-pirazin-2-il]-propionamid;  
10 2(R)-(3-kloro-4-metansulfonil-fenil)-N-[5-(cijano-hidroksi-metil)-pirazin-2-il]-3-ciklopentil-propionamid; i  
N-[5-(karbamoil-hidroksi-metil)-pirazin-2-il]-2(R)-(3-kloro-4-metansulfonil-fenil)-3-ciklopentil-propionamid.
29. Spoj u skladu sa zahtjevom 1, **naznačen time**, da je  $R^4$



30. Spoj u skladu sa zahtjevom 27, **naznačen time**, da je izabran između sljedećih:  
15 2(R)-(3-kloro-4-metansulfonil-fenil)-3-ciklopentil-N-(5-metilsulfamoil-pirazin-2-il)-propionamid; i  
2(R)-(3-kloro-4-metansulfonil-fenil)-3-ciklopentil-N-(5-dimetilsulfamoil-pirazin-2-il)-propionamid.
31. Spoj u skladu sa zahtjevom 1, **naznačen time**, da ima formulu II,



32. Spoj u skladu sa zahtjevom 31, **naznačen time**, da je  $R^1$  metil ili  $-NH_2$ .
- 20 33. Spoj u skladu sa zahtjevom 32, **naznačen time**, da je to 2(R)-(3-kloro-4-metansulfonil-fenil)-3-ciklopentil-N-[5-(N-hidroksikarbamimidoil)-pirazin-2-il]-propionamid.
34. Spoj u skladu sa zahtjevom 32, **naznačen time**, da je to 2(R)-(3-kloro-4-metansulfonil-fenil)-3-ciklopentil-N-[5-N-hidroksikarbamimidoil]-piridin-2-il]-propionamid.
35. Spoj u skladu sa zahtjevom 32, **naznačen time**, da je to 3-ciklopentil-2(R)-N-[5-(N-hidroksikarbamimidoil)-pirazin-2-il]-2-(4-metansulfonil-fenil)-propionamid.
- 25 36. Spoj u skladu sa zahtjevom 32, **naznačen time**, da je to 2(R)-(3-Kloro-4-metansulfonil-fenil)-3-ciklopentil-N-[5-(1-(Z)-hidroksiimino-etil)-pirazin-2-il]-propionamid.
37. Spoj iz zahtjeva 1, **naznačen time**, da ima formulu III

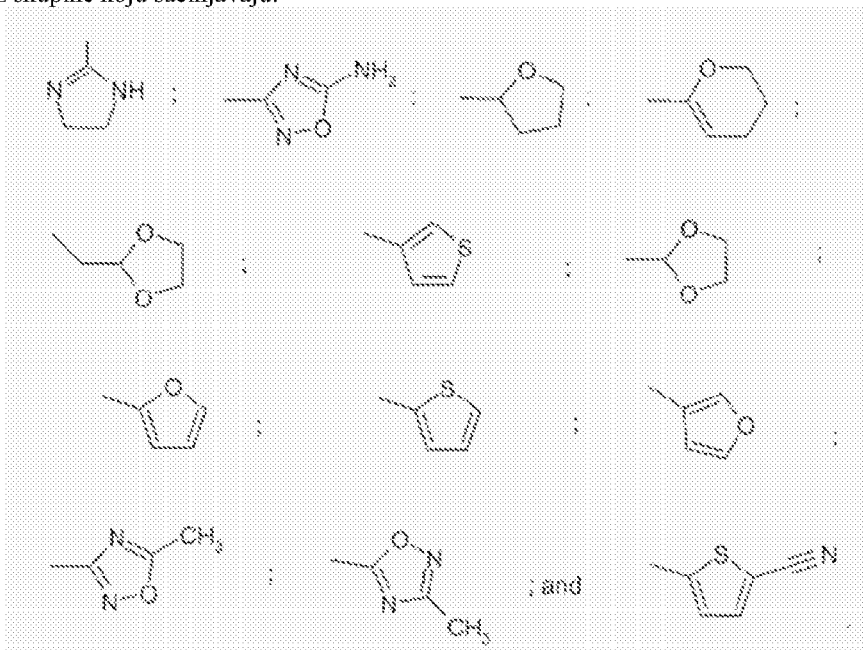


- 30 38. Spoj u skladu sa zahtjevom 37, **naznačen time**, da je p jednak 1.
39. Spoj u skladu sa zahtjevom 37, **naznačen time**, da je  $R^8$  hidroksi ili dimetilamin.
40. Spoj u skladu sa zahtjevom 37, **naznačen time**, da je to 2(R)-(3-kloro-4-metansulfonil-fenil)-3-ciklopentil-N-[5-(3-hidroksi-prop-1-inil)-pirazin-2-il]-propionamid.
41. Spoj u skladu sa zahtjevom 37, **naznačen time**, da je to 2(R)-(3-kloro-4-metansulfonil-fenil)-3-ciklopentil-N-[5-(3-dimetilamino-prop-1-inil)-pirazin-2-il]-propionamid.
- 35 42. Spoj u skladu sa zahtjevom 1, **naznačen time**, da je  $R^4$  izabran između nesupstituiranog petero- ili šesteročlanog heteroaromatskog prstena sa spomenutim petero- ili šesteročlanim heteroaromatskim prstenom koji sadrži jedan heteroatom izabran između sumpora, kisika ili dušika; ili

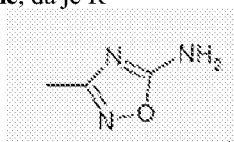
nesupstituiranog ili mono-supstituiranog šesteročlanog arilnog prstena povezanog s ugljikovim atomom iz prstena na poziciju 5 piridinskog ili pirazinskog prstena prikazanog u formuli I, pri čemu je spomenuti monosupstituirani arilni prsten monosupstituiran na poziciji na ugljikovom atomu iz prstena koji nije spomenuti povezujući ugljikov atom sa supstutientom izabranim iz skupine koju sačinjavaju kloro, bromo, nitro, amino, metil, ili metoksi ili hidroksi.

43. Spoj u skladu sa zahtjevom 42, **naznačen time**, da je R<sup>4</sup> nesupstituirani ili mono-supstituirani šesteročlani arilni prsten izabran iz skupine koju sačinjavaju nesupstituirani aril, aril supstituiran s with metoksi i aril supstituiran s hidroksi.

44. Spoj u skladu sa zahtjevom 1, **naznačen time**, da je R<sup>4</sup> nesupstituirani ili mono-supstituirani šesteročlani arilni prsten izabran iz skupine koju sačinjavaju:

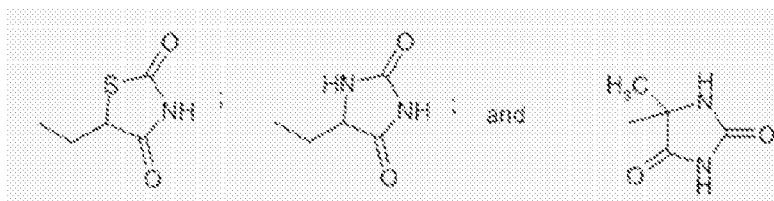


45. Spoj u skladu sa zahtjevom 44, **naznačen time**, da je R<sup>4</sup>



46. Spoj u skladu sa zahtjevom 45, **naznačen time**, da je to N-[5-(5-Amino-[1,2,4]oksadiazol-3-il)-pirazin-2-il]-2(R)-(3-kloro-4-metansulfonil-fenil)-3-ciklopentil-propionamid.

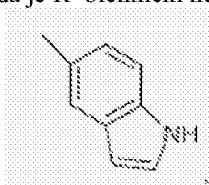
47. Spoj u skladu sa zahtjevom 1, **naznačen time**, da je R<sup>4</sup> is a supstituirani heteroaromatski prsten izabran iz skupine koju sačinjavaju:



48. Spoj u skladu sa zahtjevom 47, **naznačen time**, da je to 2-(3-kloro-4-metansulfonil-fenil)-3-ciklopentil-N-[5-(2,4-dioksotiazolidin-5-ilmetil)-pirazin-2-il]-propionamid.

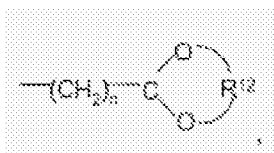
49. Spoj u skladu sa zahtjevom 47, **naznačen time**, da je to 2-(3-kloro-4-metansulfonil-fenil)-3-ciklopentil-N-[5-(2,5-dioksimidazolidin-4-ilmetil)-pirazin-2-il]-propionamid.

50. Spoj u skladu sa zahtjevom 1, **naznačen time**, da je R<sup>4</sup> biciklički heteroaromatski prsten



51. Spoj u skladu sa zahtjevom 1, **naznačen time**, da je R<sup>6</sup> metil ili etil.

52. Spoj u skladu sa zahtjevom 1, **naznačen time**, da je R<sup>4</sup>

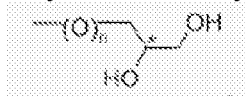


pri čemu je  $R^{12}$  nerazgranati alkilni lanac od 2 ili 3 ugljikova atoma s tim da lanac, u kombinaciji s kisikovim atomima s kojima je vezan, oblikuje petero- ili šesteročlani prsten.

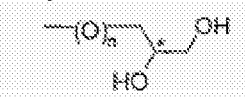
53. Spoj u skladu sa zahtjevom 1, **naznačen time**, da je to racemska smjesa na kiralnom ugljiku na kojem je  $-CH_2R_3$  supstituent.

54. Spoj u skladu sa zahtjevom 1, **naznačen time**, da je  $R^4$  konfiguracija na kiralnom ugljiku na kojem je  $-CH_2R_3$  supstituent.

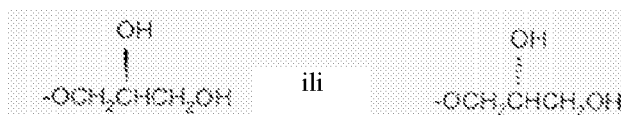
55. Spoj u skladu sa zahtjevom 1, **naznačen time**, da je to racemska smjesa na kiralnom ugljiku od  $R^4$  pri čemu je  $R^4$



56. Spoj u skladu sa zahtjevom 1, **naznačen time**, da je  $R^4$

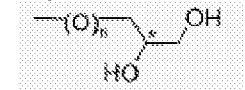


i n je 1, konfiguracija je

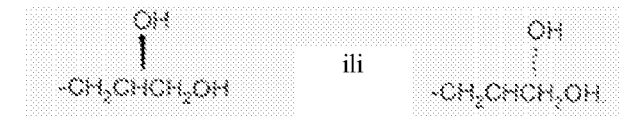


57. Spoj u skladu sa zahtjevom 56, **naznačen time**, da je  $R^4$  u in R konfiguraciji.

58. Spoj u skladu sa zahtjevom 1, **naznačen time**, da je  $R^4$

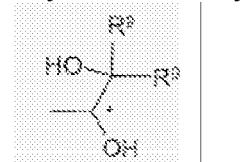


i n je nula, konfiguracija je

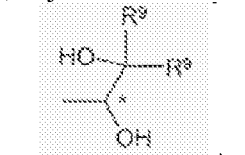


59. Spoj u skladu sa zahtjevom 1, **naznačen time**, da je  $R^4$  u R konfiguraciji.

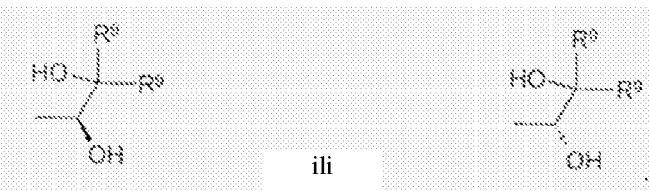
60. Spoj u skladu sa zahtjevom 1, **naznačen time**, da je to racemska smjesa na kiralnom ugljiku od  $R^4$  pri čemu je  $R^4$



61. Spoj u skladu sa zahtjevom 1, **naznačen time**, da je  $R^4$



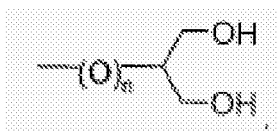
konfiguracija je



62. Spoj u skladu sa zahtjevom 61, **naznačen time**, da je  $R^4$  u S konfiguraciji.

63. Spoj u skladu sa zahtjevom 1, **naznačen time**, da je  $R^4$



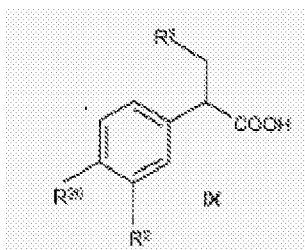


64. Spoj u skladu sa zahtjevom 1, **naznačen time**, da je izabran iz skupine koju sačinjavaju:

- 2(R)-(3-Kloro-4-metansulfonil-fenil)-3-ciklopentil-N-[5-(N-hidroksikarbamimidoil)-pirazin-2-il]-propionamid,  
 2(R)-(3-Kloro-4-metansulfonil-fenil)-3-ciklopentil-N-[5-(N-hidroksikarbamimidoil)-piridin-2-il]-propionamid,  
 5 3-Ciklopentil-2(R)-N-[5-(N-hidroksikarbamimidoil)-pirazin-2-il]-2-(4-metansulfonil-fenil)-propionamid,  
 2(R)-(3-kloro-4-metansulfonil-fenil)-3-ciklopentil-N-(5-metilsulfanil-pirazin-2-il)-propionamid,  
 3-ciklopentil-2(R)-(4-metansulfonil-fenil)-N-(5-metilsulfanil-pirazin-2-il)-propionamid,  
 2(R)-(3-Kloro-4-metansulfonil-fenil)-3-ciklopentil-N-[5-(2-hidroksi-etilsulfanil)-pirazin-2-il]-propionamid,  
 2(R)-(3-kloro-4-metansulfonil-fenil)-3-ciklopentil-N-(5-metansulfanil-pirazin-2-il)-propionamid,  
 10 2(R)-(3-Kloro-4-metansulfonil-fenil)-3-ciklopentil-N-(5-metilsulfamoil-pirazin-2-il)-propionamid,  
 2(R)-(3-Kloro-4-metansulfonil-fenil)-3-ciklopentil-N-(5-dimetilsulfamoil-pirazin-2-il)-propionamid,  
 2(R)-(3-Kloro-4-metansulfonil-fenil)-3-ciklopentil-N-[5-(3-hidroksi-prop-1-inil)-pirazin-2-il]-propionamid,  
 2(R)-(3-Kloro-4-metansulfonil-fenil)-3-ciklopentil-N-[5-(3-dimetilamino-prop-1-inil)-pirazin-2-il]-propionamid,  
 2(R)-(3-Kloro-4-metansulfonil-fenil)-3-ciklopentil-N-(5-metansulfonilamino-piridin-2-il)-propionamid,  
 15 2(R)-(3-Kloro-4-metansulfonil-fenil)-3-ciklopentil-N-(5-dimetilamino-piridin-2-il)-propionamid,  
 2(R)-(3-Kloro-4-metansulfonil-fenil)-3-ciklopentil-N-(5-dimetilamino-pirazin-2-il)-propionamid,  
 2(R)-(3-Kloro-4-metansulfonil-fenil)-3-ciklopentil-N-[5-(3-dimetilamino-propil)-pirazin-2-il]-propionamid,  
 N-[5-(5-Amino-[1,2,4]oksadiazol-3-il)-pirazin-2-il]-2(R)-(3-kloro-4-metansulfonil-fenil)-3-ciklopentil-  
 propionamid,  
 20 2-(3-Kloro-4-metansulfonil-fenil)-3-ciklopentil-N-(5-formil-pirazin-2-il)-propionamid,  
 2-(3-Kloro-4-metansulfonil-fenil)-3-ciklopentil-N-[5-(2,4-dioksotiazolidin-5-ilmetil)-pirazin-2-il]-propionamid,  
 2-(3-Kloro-4-metansulfonil-fenil)-3-ciklopentil-N-[5-(2,5-dioksoimidazolidin-4-ilmetil)-pirazin-2-il]-propionamid,  
 2-(3-Kloro-4-metansulfonil-fenil)-3-ciklopentil-N-(5-dimetoksimetil-pirazin-2-il)-propionamid,  
 2-(3-Kloro-4-metansulfonil-fenil)-3-ciklopentil-N-[5-(1-hidroksi-etil)-pirazin-2-il]-propionamid,  
 25 N-(5-Acetil-pirazin-2-il)-2-(3-kloro-4-metansulfonil-fenil)-3-ciklopentil-propionamid,  
 2-(3-Kloro-4-metansulfonil-fenil)-3-ciklopentil-N-[5-(1-hidroksi-2-metil-propil)-pirazin-2-il]-propionamid,  
 2-(3-Kloro-4-metansulfonil-fenil)-3-ciklopentil-N-(5-izobutiril-pirazin-2-il)-propionamid,  
 2(R)-(3-Kloro-4-metansulfonil-fenil)-N-[5-(cijano-hidroksi-metil)-pirazin-2-il]-3-ciklopentil-propionamid,  
 N-[5-(karbamoil-hidroksi-metil)-pirazin-2-il]-2(R)-(3-kloro-4-metansulfonil-fenil)-3-ciklopentil-propionamid,  
 30 2(R)-(3-Kloro-4-metansulfonil-fenil)-3-ciklopentil-N-[5-(1-(Z)-hidroksiimino-etil)-pirazin-2-il]-propionamid,  
 Hidroksiamid 5-[2(R)-(3-kloro-4-metansulfonil-fenil)-3-ciklopentil-propionilamino]-pirazin-2-karboksilne kiseline,  
 2-(3-Kloro-4-metansulfonil-fenil)-3-ciklopentil-N-(5-metilsulfanilmetil-pirazin-2-il)-propionamid,  
 2(R)-(3-Kloro-4-metansulfonil-fenil)-3-ciklopentil-N-(5-metansulfonilmetil-pirazin-2-il)-propionamid,  
 2(R)-(3-Kloro-4-metansulfonil-fenil)-3-ciklopentil-N-(5-dimetilaminometil-pirazin-2-il)-propionamid,  
 35 2-(3-Kloro-4-metansulfonil-fenil)-3-ciklopentil-N-[5-(5-metil-[1,2,4]oksadiazol-3-il)-pirazin-2-il]-propionamid,  
 3-Ciklopentil-N-[5-(1-hidroksiimino-etil)-pirazin-2-il]-2(R)-(4-metansulfonil-fenil)-propionamid,  
 2(R)-(3-Kloro-4-metansulfonil-fenil)-3-ciklopentil-N-[5-(3-metil-[1,2,4]oksadiazol-3-il)-pirazin-2-il]-propionamid,  
 2-(3-Kloro-4-metansulfonil-fenil)-3-ciklopentil-N-(5-metilsulfanil-metil-pirazin-2-il)-propionamid,  
 2-(3-Kloro-4-metansulfonil-fenil)-N-[5-(cijano-hidroksiimino-metil)-pirazin-2-il]-3-ciklopentil-propionamid,  
 40 2(R)-(3-Kloro-4-metansulfonil-fenil)-3-ciklopentil-N-(5-metansulfanilmetil-pirazin-2-il)-propionamid,  
 N-(5-Acetil-pirazin-2-il)-2(R)-(3-kloro-4-metansulfonil-fenil)-3-ciklopentil-propionamid,  
 2(R)-(3-Kloro-4-metansulfonil-fenil)-3-ciklopentil-N-[5-(2-hidroksi-1-hidroksimetil-etil)-pirazin-2-il]-  
 propionamid,  
 2(R)-(3-Kloro-4-metansulfonil-fenil)-3-ciklopentil-N-(5-[1,3]dioksolan-2-il-pirazin-2-il)-propionamid,  
 45 2(R)-(3-Kloro-4-metansulfonil-fenil)-3-ciklopentil-N-(5-[1,3]dioksolan-2-ilmetil-pirazin-2-il)-propionamid,  
 2(R)-(3-Kloro-4-metansulfonil-fenil)-3-ciklopentil-N-5-(2-metoksietoksi-pirazin-2-il)-propionamid,  
 2(R)-(3-Kloro-4-metansulfonil-fenil)-3-ciklopentil-N-[5-2(R),3-dihidroksi-propoksi]-pirazin-2-il]-propionamid,  
 2(R)-(3-Kloro-4-metansulfonil-fenil)-3-ciklopentil-N-[5-(2,2-dimetoksi-etil)-pirazin-2-il]-propionamid,  
 3-Ciklopentil-N-5-[(4-hidroksi-tetrahidropiran-4-il-etinil)pirazin-2-il]-2(R)-(4-metansulfonil-fenil)-propionamid,  
 50 2(R)-(3-Kloro-4-metansulfonil-fenil)-3-ciklopentil-N-[5-(3-metoksi-prop-1-inil)-pirazin-2-il]-propionamid,  
 3-Ciklopentil-2(R)-(4-metansulfonil-fenil)-N-[5-(3-metoksiprop-1-inil)-pirazin-2-il]-propionamid,  
 2(R)-(3-Kloro-4-metansulfonil-fenil)-3-ciklopentil-N-[5-(2(S),3-dihidroksi-propoksi)-pirazin-2-il]-propionamid,  
 2(R)-(3-Kloro-4-metansulfonil-fenil)-3-ciklopentil-N-[5-(4-hidroksi-tetrahidropiran-4-il-etinil)-pirazin-2-il]-  
 propionamid,  
 55 2(R)-(3-Kloro-4-metansulfonil-fenil)-3-ciklopentil-N-[5-(4-hidroksi-tetrahidropiran-4-il-etil)-pirazin-2-il]-  
 propionamid,  
 2(R)-(3-Kloro-4-metansulfonil-fenil)-3-ciklopentil-N-[5-(3-hidroksi-3-metil-but-1-inil)-pirazin-2-il]-propionamid,  
 2(R)-(3-Kloro-4-metansulfonil-fenil)-3-ciklopentil-N-[5-(4-hidroksi-but-1-inil)-pirazin-2-il]-propionamid,

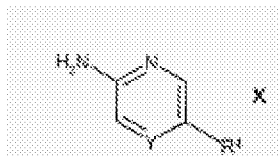
- 2(R)-(3-Kloro-4-metansulfonil-fenil)-3-ciklopentil-N-[5-(1(S),2-dihidroksi-etil)-pirazin-2-il]-propionamid,  
 2(R)-(3-Kloro-4-metansulfonil-fenil)-3-ciklopentil-N-[5-(1(R),2-dihidroksi-etil)-pirazin-2-il]-propionamid,  
 2(R)-(3-Kloro-4-metansulfonil-fenil)-3-ciklopentil-N-[5-(2-hidroksi-1-hidroksimetil-etoksi)-pirazin-2-il]-  
 propionamid,  
 5 3-ciklopentil-N-[5-(3-hidroksi-3-metil-but-1-inil)-pirazin-2-il]-2(R)-(4-metansulfonil-3-metil-fenil)-propionamid,  
 3-Ciklopentil-N-[5(1(S),2-dihidroksi-etil)-2(R)-(4-metansulfonil-3-metil)-propionamid,  
 3-Ciklopentil-N-[5-(4-hidroksi-tetrahidro-piran-4-iletinil)-pirazin-2-il]-2(R)-(4-metansulfonil-3-metil-fenil)-  
 propionamid,  
 3-Ciklopentil-N-[5-1(R),2-dihidroksi-etil]-2(R)-(4-metansulfonil-3-metil)-propionamid,  
 10 3-Ciklopentil-2(R)-(4-metansulfonil-fenil)-N-[5-(3-hidroksi-3-metil-but-1-inil)-pirazin-2-il]-propionamid,  
 2(R)-(3-Kloro-4-metansulfonil-fenil)-3-ciklopentil-N-[5-(2-hidroksi-etoksi)-pirazin-2-il]-propionamid,  
 2(R)-(3-Kloro-4-metansulfonil-fenil)-3-ciklopentil-N-[5-(2-metoksifenil)-pirazin-2-il]-propionamid,  
 2(R)-(3-Kloro-4-metansulfonil-fenil)-3-ciklopentil-N-[5-(2-hidroksifenil)-pirazin-2-il]-propionamid,  
 2(R)-(3-Kloro-4-metansulfonil-fenil)-3-ciklopentil-N-[5-(1,2-dihidroksi-eti)-pirazin-2-il]-propionamid,  
 15 2(R)-(3-Kloro-4-metansulfonil-fenil)-3-ciklopentil-N-[5-(1(S),2-dihidroksi-2-metil-propil)-pirazin-2-il]-  
 propionamid, 2(R)-(3-Kloro-4-metansulfonil-fenil)-3-ciklopentil-N-[5-(1(R), 2-dihidroksi-2-metil-propil)-pirazin-2-  
 il]-propionamid,  
 2(R)-(3-Kloro-4-metansulfonil-fenil)-3-ciklopentil-N-[5-(4-metil-2,5-diokso-imidazolidin-4-il)-pirazin-2-il]-  
 propionamid,  
 20 2(R)-(3-Kloro-4-metansulfonil-fenil)-3-ciklopentil-N-[5-(tetrahidro-furan-2-il)-piridin-2-il]-propionamid,  
 2(R)-(3-Kloro-4-metansulfonil-fenil)-3-ciklopentil-N-(5-furan-2-il-pirazin-2-il)-propionamid,  
 2(R)-(3-Kloro-metansulfonil-fenil)-3-ciklopentil-N-[5-(3-metoksi-fenil)-pirazin-2-il]-propionamid,  
 2(R)-(3-Kloro-4-metansulfonil-fenil)-3-ciklopentil-N-[5-(2-metoksi-etilamino)-pirazin-2-il]-propionamid,  
 2(R)-(3-Kloro-4-metansulfonil-fenil)-3-ciklopentil-N-[5-(2-hidroksi-etilamino)-pirazin-2-il]-propionamid,  
 25 2(R)-(3-Kloro-metansulfonil-fenil)-3-ciklopentil-N-[5-(1H-indol-5-il)-pirazin-2-il]-propionamid,  
 2(R)-(3-Kloro-4-metansulfonil-fenil)-3-ciklopentil-N-[5-(5,6-dihidro-4H-piran-2-il)-pirazin-2-il]-propionamid,  
 2(R)-(3-Kloro-4-metansulfonil-fenil)-3-ciklopentil-N-(5-tiofen-2-il-pirazin-2-il)-propionamid,  
 2(R)-(3-Kloro-4-metansulfonil-fenil)-3-ciklopentil-N-(5-tiofen-3-il-pirazin-2-il)-propionamid,  
 2(R)-(3-Kloro-4-metansulfonil-fenil)-3-ciklopentil-N-(5-furan-3-il-pirazin-2-il)-propionamid,  
 30 2(R)-(3-Kloro-4-metansulfonil-fenil)-N-[5-(5-cijano-tiofen-2-il)-pirazin-2-il]-3-ciklopentil-propionamid,  
 2(R)-(3-Kloro-4-metansulfonil-fenil)-3-ciklopentil-N-[5-(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-il)-pirazin-2-il]-  
 propionamidna sol trifluoro-octene kiseline,  
 2(R)-(3-Kloro-4-metansulfonil-fenil)-3-ciklopentil-N-[5-(2(S),3-dihidroksi-propil)-pirazin-2-il]-propionamid,  
 2(R)-(3-Kloro-4-metansulfonil-fenil)-3-ciklopentil-N-[5-(2(R),3-dihidroksi-propil)-pirazin-2-il]-propionamid,  
 35 i njihove farmaceutski prihvatljive soli.
65. Spoj u skladu sa zahtjevom 1, **naznačen time**, da je izabran iz skupine koju sačinjavaju:  
 2(R)-(3-Kloro-4-metansulfonil-fenil)-3-ciklopentil-N-[5-(N-hidroksikarbamimidoil)-pirazin-2-il]-propionamid,  
 3-Ciklopentil-2(R)-N-[5-(N-hidroksikarbamimidoil)-pirazin-2-il]-2-(4-metansulfonil-fenil)-propionamid,  
 2(R)-(3-Kloro-4-metansulfonil-fenil)-3-ciklopentil-N-(5-metilsulfanil)-pirazin-2-il)-propionamid,  
 40 2(R)-(3-Kloro-4-metansulfonil-fenil)-3-ciklopentil-N-[5-(2-hidroksi-etilsulfanil)-pirazin-2-il]-propionamid,  
 2(R)-(3-Kloro-4-metansulfonil-fenil)-3-ciklopentil-N-(5-metansulfanil-pirazin-2-il)-propionamid;  
 2(R)-(3-Kloro-4-metansulfonil-fenil)-3-ciklopentil-N-[5-(3-hidroksi-prop-1-inil)-pirazin-2-il]-propionamid;  
 2(R)-(3-Kloro-4-metansulfonil-fenil)-3-ciklopentil-N-[5-(3-dimetilamino-prop-1-inil)-pirazin-2-il]-propionamid;  
 2(R)-(3-Kloro-4-metansulfonil-fenil)-3-ciklopentil-N-(5-metansulfonilamino-piridin-2-il)-propionamid;  
 45 2(R)-(3-Kloro-4-metansulfonil-fenil)-3-ciklopentil-N-(5-dimetilamino-piridin-2-il)-propionamid;  
 2(R)-(3-Kloro-4-metansulfonil-fenil)-3-ciklopentil-N-(5-dimetilamino-pirazin-2-il)-propionamid;  
 2(R)-(3-Kloro-4-metansulfonil-fenil)-3-ciklopentil-N-[5-(3-dimetilamino-propil)-pirazin-2-il]-propionamid;  
 N-[5-(5-Amino-[1,2,4]oksadiazol-3-il)-pirazin-2-il]-2(R)-(3-kloro-4-metansulfonil-fenil)-3-ciklopentil-  
 propionamid;  
 50 2-(3-Kloro-4-metansulfonil-fenil)-3-ciklopentil-N-(5-formil-pirazin-2-il)-propionamid;  
 2-(3-Kloro-4-metansulfonil-fenil)-3-ciklopentil-N-[5-(2,4-diokso-tiazolidin-5-ilmetil)-pirazin-2-il]-propionamid;  
 2(R)-(3-Kloro-4-metansulfonil-fenil)-3-ciklopentil-N-(5-dimetoksimetil-pirazin-2-il)-propionamid;  
 N-(5-Acetil-pirazin-2-il)-2-(3-kloro-4-metansulfonil-fenil)-3-ciklopentil-propionamid;  
 2(R)-(3-Kloro-4-metansulfonil-fenil)-N-[5-(cijano-hidroksi-metil)-pirazin-2-il]-3-ciklopentil-propionamid;  
 55 2(R)-(3-Kloro-4-metansulfonil-fenil)-3-ciklopentil-N-[5-(1-(Z)-hidroksiimino-etil)-pirazin-2-il]-propionamid;  
 2(R)-(3-Kloro-4-metansulfonil-fenil)-3-ciklopentil-N-[5-(1(S), 2-dihidroksi-etil)-pirazin-2-il]-propionamid;  
 2(R)-(3-Kloro-4-metansulfonil-fenil)-3-ciklopentil-N-[5-(1(S),2-dihidroksi-2-metil-propil)-pirazin-2-il]-  
 propionamid,  
 i njihove farmaceutski prihvatljive soli.
- 60 66. Spoj u skladu sa zahtjevom 1, **naznačen time**, da je to  
 2(R)-(3-kloro-4-metansulfonil-fenil)-3-ciklopentil-N-[5-(1(S),2-dihidroksi-etil)-pirazin-2-il]-propionamid, ili  
 njegova farmaceutski prihvatljiva sol.

67. Spoj u skladu sa zahtjevom 1, **naznačen time**, da je to 2(R)-(3-kloro-4-metansulfonil-fenil)-3-ciklopentil-N-[5-(1(S), 2-dihidroksi-2-metil-propil)-pirazin-2-il]-propionamid, ili njegova farmaceutski prihvatljiva sol.
68. Farmaceutski pripravak, **naznačen time**, da uključuje spoj u skladu s bilo kojim od zahtjeva 1 do 67 ili njegovu farmaceutski prihvatljivu sol, i farmaceutski prihvatljivi prijenosnik.
- 5 69. Farmaceutski pripravak u skladu sa zahtjevom 68, **naznačen time**, da je spoj izabran između sljedećih:  
 2(R)-(3-Kloro-4-metansulfonil-fenil)-3-ciklopentil-N-[5-(N-hidroksikarbamimidoil)-pirazin-2-il]-propionamid,  
 3-Ciklopentil-2(R)-N-[5-(N-hidroksikarbamimidoil)-pirazin-2-il]-2-(4-metansulfonil-fenil)-propionamid,  
 2(R)-(3-Kloro-4-metansulfonil-fenil)-3-ciklopentil-N-(5-metilsulfanil)-pirazin-2-il)-propionamid,  
 2(R)-(3-Kloro-4-metansulfonil-fenil)-3-ciklopentil-N-[5-(2-hidroksi-etilsulfanil)-pirazin-2-il]-propionamid,  
 10 2(R)-(3-Kloro-4-metansulfonil-fenil)-3-ciklopentil-N-(5-metansulfonil-pirazin-2-il)-propionamid;  
 2(R)-(3-Kloro-4-metansulfonil-fenil)-3-ciklopentil-N-[5-(3-hidroksi-prop-1-inil)-pirazin-2-il]-propionamid;  
 2(R)-(3-Kloro-4-metansulfonil-fenil)-3-ciklopentil-N-[5-(3-dimetilamino-prop-1-inil)-pirazin-2-il]-propionamid;  
 2(R)-(3-Kloro-4-metansulfonil-fenil)-3-ciklopentil-N-(5-metansulfonilamino-piridin-2-il)-propionamid;  
 2(R)-(3-Kloro-4-metansulfonil-fenil)-3-ciklopentil-N-(5-dimetilamino-piridin-2-il)-propionamid;  
 15 2(R)-(3-Kloro-4-metansulfonil-fenil)-3-ciklopentil-N-(5-dimetilamino-pirazin-2-il)-propionamid;  
 2(R)-(3-Kloro-4-metansulfonil-fenil)-3-ciklopentil-N-[5-(3-dimetilamino-propil)-pirazin-2-il]-propionamid;  
 N-[5-(5-Amino-[1,2,4]oksadiazol-3-il)-pirazin-2-il]-2(R)-(3-kloro-4-metansulfonil-fenil)-3-ciklopentil-  
 propionamid;  
 2-(3-Kloro-4-metansulfonil-fenil)-3-ciklopentil-N-(5-formil-pirazin-2-il)-propionamid;  
 20 2-(3-Kloro-4-metansulfonil-fenil)-3-ciklopentil-N-[5-(2,4-dioksa-tiazolidin-5-ilmetil)-pirazin-2-il]-propionamid;  
 2(R)-(3-Kloro-4-metansulfonil-fenil)-3-ciklopentil-N-(5-dimetoksimetil-pirazin-2-il)-propionamid;  
 N-(5-Acetil-pirazin-2-il)-2-(3-kloro-4-metansulfonil-fenil)-3-ciklopentil-propionamid;  
 2(R)-(3-Kloro-4-metansulfonil-fenil)-N-[5-(cijano-hidroksi-metil)-pirazin-2-il]-3-ciklopentil-propionamid;  
 2(R)-(3-Kloro-4-metansulfonil-fenil)-3-ciklopentil-N-[5-(1-(Z)-hidroksiimino-etil)-pirazin-2-il]-propionamid;  
 25 2(R)-(3-Kloro-4-metansulfonil-fenil)-3-ciklopentil-N-[5-(1(S), 2-dihidroksi-etil)-pirazin-2-il]-propionamid;  
 2(R)-(3-Kloro-4-metansulfonil-fenil)-3-ciklopentil-N-[5-(1(S),2-dihidroksi-2-metil-propil)-pirazin-2-il]-  
 propionamid,  
 i njihovih farmaceutski prihvatljivih soli;  
 i farmaceutski prihvatljivi prijenosnik.
- 30 70. Farmaceutski pripravak u skladu sa zahtjevom 69, **naznačen time**, da je da je spoj izabran iz skupine koju sačinjavaju:  
 2(R)-(3-kloro-4-metansulfonil-fenil)-3-ciklopentil-N-[5-(N-hidroksikarbamimidoil)-pirazin-2-il]-propionamid,  
 3-ciklopentil-2(R)-N-[5-(N-hidroksikarbamimidoil)-pirazin-2-il]-2-(4-metansulfonil-fenil)-propionamid,  
 2(R)-(3-kloro-4-metansulfonil-fenil)-3-ciklopentil-N-[5-(3-hidroksi-prop-1-inil)-pirazin-2-il]-propionamid;  
 35 2(R)-(3-kloro-4-metansulfonil-fenil)-3-ciklopentil-N-[5-(1-(Z)-hidroksiimino-etil)-pirazin-2-il]-propionamid, i  
 njihove farmaceutski prihvatljive soli;  
 i farmaceutski prihvatljivi prijenosnik.
71. Farmaceutski pripravak u skladu sa zahtjevom 69, **naznačen time**, da je spoj izabran iz skupine koju sačinjavaju:  
 2(R)-(3-kloro-4-metansulfonil-fenil)-3-ciklopentil-N-[5-(1(S), 2-dihidroksi-etil)-pirazin-2-il]-propionamid; i  
 40 2(R)-(3-kloro-4-metansulfonil-fenil)-3-ciklopentil-N-[5-(1(S),2-dihidroksi-2-metil-propil)-pirazin-2-il]-  
 propionamid; i njihove farmaceutski prihvatljive soli;  
 i farmaceutski prihvatljivi prijenosnik.
72. Spoj u skladu s bilo kojim od zahtjeva 1 do 67, **naznačen time**, da je za uporabu kao terapijska aktivna tvar.
73. Uporaba spoja u skladu s bilo kojim od zahtjeva 1 do 67, **naznačena time**, da je za profilaksu dijabetesa tipa II.
- 45 74. Uporaba spoja u skladu s bilo kojim od zahtjeva 1 do 67, **naznačena time**, da je za liječenje dijabetesa tipa II.
75. Uporaba spoja u skladu s bilo kojim od zahtjeva 1 do 67, **naznačena time**, da je za propravljenje lijeka za liječenje dijabetesa tipa II.
76. Uporaba spoja u skladu s bilo kojim od zahtjeva 1 do 67, **naznačena time**, da je za propravljenje lijeka za profilaksu dijabetesa tipa II.
- 50 77. Postupak za liječenje dijabetesa tipa II u pacijenta kojem je potrebno takvo liječenje, **naznačen time**, da uključuje davanje pacijentu terapijski djelotvorne količine spoja ili njegove farmaceutski prihvatljive soli u skladu s bilo kojim od zahtjeva 1 do 67.
78. Postupak za profilaktičko ili terapijsko liječenje dijabetesa tipa II, **naznačen time**, da taj postupak uključuje davanje spoja iz bilo kojeg zahtjeva od 1 do 67 ili njegove farmaceutski prihvatljive soli ljudskom biću ili životinji u količini od oko 100 mg do oko 1000 mg po danu.
- 55 79. Proces za pripremanje spoja formule I u skladu s bilo kojim od zahtjeva 1 do 67, **naznačen time**, da taj proces uključuje  
 (a) reakciju spoja formule IX



u kojoj je  $R^{20}$  niži alkil sulfonil ili funkcionalna skupina koje će se pretvoriti u niži alkil sulfon,  $R^2$  i  $R^3$  su definirani u zahtjevu 1;

5 (b) sa spojem formule X



u kojoj su Y i  $R^4$  kao što su definirani u zahtjevu 1,

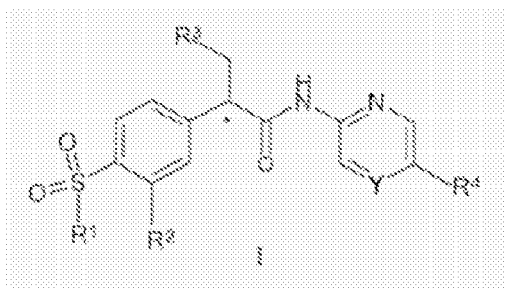
kako bi se proizveo spoj formule I iz zahtjeva 1.

10 80. Spoj u skladu s bilo kojim od zahtjeva 1 do 67, **naznačen time**, da je pripremljen procesom iz zahtjeva 79.

81. Izum, **naznačen time**, kako je ovdje prethodno opisan.

## SAŽETAK

15



Ovaj izum donosi spoj u skladu s formulom (I), pri čemu su oznake supstituenata dane u specifikaciji. Također su dani farmaceutski pripravci koji uključuju spoj u skladu s formulom (I), pri čemu su spomenuti spojevi aktivatori glukokinaze koji su korisni u liječenju dijabetesa tipa II.